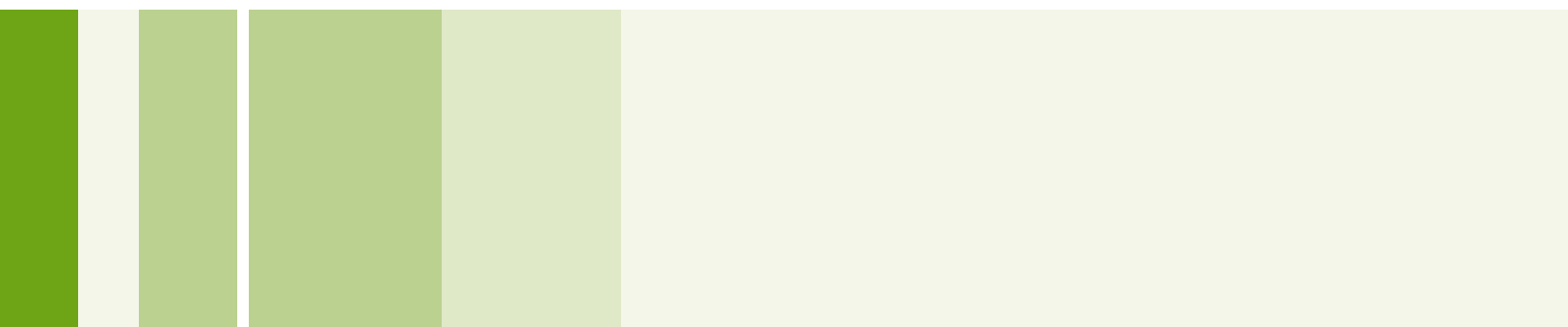


Guía de Práctica Clínica

.....
**para la detección temprana, diagnóstico,
tratamiento integral, seguimiento y
rehabilitación de cáncer de próstata**

Actualización parcial

Guía completa- 2025



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA



Instituto Nacional
de Cancerología
Colombia
Por el control del cáncer

SCU
Sociedad Colombiana de Urología®

Instituto Nacional de Cancerología
Por el control del cáncer

Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de cáncer de próstata: actualización parcial - Guía completa

ISBN (edición en línea): 978-958-8963-44-0

Publicado en:

Bogotá, D.C., 19 de diciembre de 2025

Citar como:

Instituto Nacional de Cancerología (INC). Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de cáncer de próstata: actualización parcial - Guía completa. Bogotá, D.C.: INC; 2025.

© Instituto Nacional de Cancerología

Calle 1 # 9-85, Bogotá, D. C. , Colombia

Teléfono: (601) 481 7000

Resto del país: 018000 - 414414

www.cancer.gov.co

Este trabajo fue realizado con recursos propios del Instituto Nacional de Cancerología.

Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de cáncer de próstata: actualización parcial - Guía completa © 2025 del Instituto Nacional de Cancerología se publica bajo los términos de la licencia Creative Commons CC BY-NC-SA 4.0. Para ver una copia de esta licencia, visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Conforme a los términos de esta licencia, está permitido copiar, redistribuir y adaptar (remezclar, transformar y crear) el material en cualquier medio o formato, únicamente con fines no comerciales. Esta licencia exige otorgar crédito al autor y licenciar bajo términos idénticos las obras derivadas.

En ningún caso el uso de este documento debe implicar que el Instituto Nacional de Cancerología (INC), la Universidad Nacional de Colombia (UNAL), ni la Sociedad Colombiana de Urología (SCU) avalan alguna organización, producto o servicio específico. No está permitido el uso de los logotipos del INC, la UNAL ni la SCU.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

CAROLINA WIESNER CEBALLOS

Médica Cirujana, Magíster en Salud Pública,
Doctora en Estudios Sociales
Directora General del Instituto Nacional de
Cancerología

LINA MARÍA TRUJILLO SÁNCHEZ

Médica Cirujana, Especialista en Ginecología
y Obstetricia, Especialista en Ginecología
Oncológica, Especialista en Gerencia en Salud
Pública
Subdirectora General de Atención Médica y
Docencia del Instituto Nacional de Cancerología

ÁLVARO QUINTERO POSADA

Médico Cirujano, Especialista en Administración de
Servicios de Salud
Subdirector General de Investigación, Vigilancia
Epidemiológica, Promoción y Prevención del
Instituto Nacional de Cancerología

DEVI NEREIDA PUERTO JIMÉNEZ

Médica Cirujana, Magíster en Administración,
Especialista en Epidemiología, Especialista en
Gerencia de la Salud Pública
Coordinadora del Grupo Área de Salud Pública del
Instituto Nacional de Cancerología

ALBA LUCIA COMBITA ROJAS

Bacterióloga, Magister en Bioquímica, Doctora en
Ciencias Biomédicas
Coordinadora del Grupo Área de Investigaciones
del Instituto Nacional de Cancerología

JOSÉ ALEXANDER CARREÑO DUEÑAS

Médico Cirujano, Especialista en Epidemiología,
Magister en Administración en Salud, Doctorado en
Oncología (c)
Coordinador del Grupo Investigación Clínica y
Epidemiológica del Cáncer del Instituto Nacional
de Cancerología

JUAN CAMILO FUENTES

Médico Cirujano, Magíster en Epidemiología
Clínica, Magíster en Salud y Seguridad en
el Trabajo
Coordinador del Equipo de Guías y Protocolos
del Instituto Nacional de Cancerología



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

GRUPO DESARROLLADOR UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Equipo temático

RODOLFO VARELA. MÉDICO.

Especialista en Urología y Urología Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología. Profesor Asociado Universidad Nacional de Colombia. Instituto Nacional de Cancerología.

MARINO CABRERA. MÉDICO.

Especialista en Urología y Urología Oncológica. Fundación CTIC.

WILFREDO DONOSO. MÉDICO.

Especialista en Urología. Especialista en docencia Universitaria. Jefe de Servicio de Urología del Hospital Universitario Nacional de Colombia (HUN). Jefe de Programa Urología Universidad Nacional de Colombia.

JAIME CAJIGAS. MÉDICO.

Especialista en Urología.
Jefe Urología Clínica de Marly Bogotá.

HUGO ENRIQUE LÓPEZ. MÉDICO

Urólogo Hospital San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana.

Urólogo Clínica del Country, Clínica la Colina, Clínica de la Mujer. Miembro de la Junta Directiva SCU.

Especialista en Epidemiología.

CARMEN LUCÍA ROA. MÉDICA

Especialista en Patología. Instituto Nacional De Cancerología.

ALEJANDRO ESGUERRA. MÉDICO

Especialista en Oncología Radioterápica. Docencia Universitaria y Gerencia Estratégica. Coordinador Grupo Oncología Radioterápica y Física Médica del Instituto Nacional de Cancerología. Radioterapia Oncológica en Clínica Marly.

MARTÍN ZAPATA. MÉDICO

Especialista en Oncología Clínica. Instituto Nacional de Cancerología.

HOLMAN BALLESTEROS. MÉDICO

Especialista en Oncología Radioterápica. Maestría en Epidemiología Clínica. Instituto Nacional de Cancerología.

MARÍA CAMILA PARDO. MÉDICA

Especialista en Urología Universidad del Rosario. Profesional de enlace.

Equipo metodológico

DR. RODRIGO PARDO. MÉDICO

Especialista en Neurología. Maestría en Epidemiología Clínica. Instituto de Investigaciones Clínicas de la Facultad de Medicina de Universidad Nacional de Colombia. Profesor titular Universidad Nacional de Colombia. Jefe programa Neurología Universidad Nacional de Colombia.

CARLOS GRANADOS. MÉDICO

Especialista en Medicina Interna y Medicina Nuclear. Maestría en Epidemiología Clínica.

MARCELA TORRES.

Química Farmacéutica. Maestría en Epidemiología Clínica. Doctorado en Salud Pública.

SANDRA YUSEFF. MÉDICA

Maestría en Administración en Salud. Instituto de Investigaciones Clínicas de la Facultad de Medicina de Universidad Nacional de Colombia.

MARÍA DEL PILAR MONTILLA. MÉDICA

Instituto de Investigaciones Clínicas de la Facultad de Medicina de Universidad Nacional de Colombia

DIANA RIVERA. MÉDICA

Maestría en Epidemiología Clínica. Especialista en Salud Pública. Instituto de Investigaciones Clínicas de la Facultad de Medicina de Universidad Nacional de Colombia.

ÁNGELA BARRERO. MÉDICA

Maestría en Epidemiología Clínica (c). Instituto de Investigaciones Clínicas de la Facultad de Medicina de Universidad Nacional de Colombia

JULIE ANDREA DÍAZ. ENFERMERA

Especialista en Epidemiología. Maestría en Epidemiología Clínica (c). Instituto de Investigaciones Clínicas de la Facultad de Medicina de Universidad Nacional de Colombia

DRA. FRANCY CANTOR. MÉDICA

Maestría en Epidemiología Clínica Instituto de Investigaciones Clínicas de la Facultad de Medicina de Universidad Nacional de Colombia

ANGÉLICA GONZÁLEZ ACUÑA. MÉDICA

Maestría en Epidemiología Clínica Instituto de Investigaciones Clínicas de la Facultad de Medicina de Universidad Nacional de Colombia

JOSE DELGADO MSC.

Optómetra. Maestría en Epidemiología Clínica Instituto de Investigaciones Clínicas de la Facultad de Medicina de Universidad Nacional de Colombia

LUISA ÁVILA. MÉDICA. MÉDICA

Maestría en Epidemiología Clínica. Instituto de Investigaciones Clínicas de la Facultad de Medicina de Universidad Nacional de Colombia

NANNET FAJARDO. MÉDICA

Maestría en Epidemiología Clínica (c). Instituto de Investigaciones Clínicas de la Facultad de Medicina de Universidad Nacional de Colombia

FERNANDO TORTOSA.

Magister en Salud Publica. Diploma en Medicina Basada en Evidencia; Líder Metodológico en el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica (INGUIDE Program, MacMaster University).
Universidad Nacional de Rio Negro.

Equipo evaluaciones económicas

DR. GABRIEL TORRES. MÉDICO

Especialista en Neurología. Maestría en Economía de la Salud..

Pacientes

LUIS ORIOL MORA VALBUENA

Panel de expertos

DEVI NEREIDA PUERTO JIMÉNEZ

Instituto Nacional de Cancerología. Coordinador Grupo Salud Pública

RAY MANNEH KOPP

Asociación Colombiana de Oncología y Hematología Oncológica – ACHO.
Oncólogo

JUAN CARLOS GALVIS

Nogales
Jefe AT

OMAIRA ROLDAN

Ministerio de Salud y la Protección Social
Profesional Especializado

GLORIA EDITH VILLOTA

Ministerio de Salud y la Protección Social
Asesor

LUIS ORIOL MORA VALBUENA

Paciente
Paciente

IVÁN ANDRÉS BOBADILLA ARÉVALO

Asociación Colombiana de Oncología Radioterápica
Medico

CARLOS EDUARDO MORALES ZOTA

Clínica Imbanaco (Cali)
Urólogo Oncólogo

LAURA BERNAL VACA

Asociación Colombiana de Oncología y Hematología Oncológica – ACHO
Oncólogo

MAURICIO ALFONSO PALAU LÁZARO

Fundación Santa Fe de Bogotá
Patólogo

CARLOS FERNANDO GRILLO ARDILA

Instituto Nacional de Cancerología
Medico Especialista

WILLIAM QUIROGA MATAMOROS

HMC
Medico Especialista en Urología

JULIÁN ROJAS

Fundación Santa Fe de Bogotá
Medicina Nuclear

Financiación de la guía práctica clínica

La elaboración de esta guía fue financiada con recursos propios del Instituto Nacional de Cancerología. Su desarrollo se llevó a cabo en el marco de los contratos 0306 de 2020 y 493 de 2022, celebrados entre el Instituto Nacional de Cancerología y la Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá.

Propiedad intelectual

La presente guía se encuentra protegida por la normatividad colombiana de propiedad intelectual o cualquier otra norma que le sea aplicable; por lo tanto, los derechos patrimoniales del documento pertenecen al Instituto Nacional de Cancerología, institución que proporcionó el apoyo económico, como también acompañó y ejecutó el desarrollo del proceso. Esto se establece sin perjuicio de los derechos morales, los cuales corresponden tanto al Instituto Nacional de Cancerología como a la Universidad Nacional de Colombia, por ser estas, las entidades que colaboraron entre sí para la elaboración de la guía.

Declaración de independencia editorial

Las recomendaciones presentadas en este documento son el resultado de una evaluación independiente realizada por los expertos miembros del grupo desarrollador. Este proceso se llevó a cabo de manera autónoma, sin influencia alguna del mecanismo de financiación ni de cualquier otra fuente externa. La participación de entidades externas se limitó a lo especificado por la “Guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica con evaluación económica en el sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano”.

Declaración de intereses

Todos los miembros del grupo desarrollador declararon sus intereses utilizando un formato establecido, que incluyó la declaración de intereses económicos personales, económicos no personales, no económicos personales y económicos personales de un familiar. Este proceso se llevó a cabo al inicio de las actividades para garantizar la transparencia del proceso. Un comité independiente evaluó los intereses declarados por los expertos. Este comité determinó el grado de participación pertinente para cada miembro, clasificándola en participación total, participación parcial o no participación, según el potencial conflicto de interés identificado.

Actualización futura

La revisión y actualización de esta guía se llevará a cabo en un plazo de 3 a 5 años, dependiendo de la publicación de nueva evidencia relevante que pueda modificar el contenido, la fuerza o la dirección de las recomendaciones actuales. Esta decisión estará sujeta a las consideraciones del organismo gestor y se realizará conforme a las pautas metodológicas vigentes establecidas por el Ministerio de Salud y Protección Social.

Soporte para auditoría

La guía incluye indicadores de evaluación de cumplimiento.

Contenido

CÓMO USAR ESTA GUÍA	15
RESUMEN DE RECOMENDACIONES	18
INTRODUCCIÓN	28
ALCANCE Y OBJETIVO DE LA GUÍA	32
MÉTODOS	34
PREGUNTAS CLÍNICAS DE LA ACTUALIZACIÓN	41
1. EN HOMBRES CON SOSPECHA DE CÁNCER DE PRÓSTATA Y UNA PRIMERA BIOPSIA NEGATIVA ¿CUÁL ES EL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO Y LA SEGURIDAD DE LAS ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS DE SEGUNDA LÍNEA? (ACTUALIZACIÓN)	42
2. EN HOMBRES CON CÁNCER DE PRÓSTATA CLÍNICAMENTE LOCALIZADO EN QUIENES EL TRATAMIENTO TIENE INTENCIÓN CURATIVA, ¿AYUDAN LAS IMÁGENES RADIOLÓGICAS A ESCOGER EL TIPO DE TRATAMIENTO	46
3. ¿CUÁLES SON LAS CARACTERÍSTICAS OPERATIVAS DE LAS IMÁGENES PARA LA ESTADIFICACIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA?	50
4. EN LOS HOMBRES CON CÁNCER DE PRÓSTATA CLÍNICAMENTE LOCALIZADO, ¿CUÁLES SON LOS FACTORES PRONÓSTICOS PRE-TRATAMIENTO DE LA MORTALIDAD POR CÁNCER DE PRÓSTATA? (ACTUALIZACIÓN)	64
5. EN HOMBRES CON CÁNCER DE PRÓSTATA ¿CUÁL ES EL PROTOCOLO DE VIGILANCIA ACTIVA MÁS EFECTIVO?	71
6. EN HOMBRES CON CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO O LOCALMENTE AVANZADO ¿CUÁL ES LA EFECTIVIDAD DE LA PROSTATECTOMÍA Y LA RADIOTERAPIA PARA SU TRATAMIENTO? (ACTUALIZACIÓN)	76
7. EN HOMBRES CON CÁNCER DE PRÓSTATA TRATADOS CON CIRUGÍA O RADIOTERAPIA RADICAL ¿CUÁLES SON LAS INTERVENCIONES MÁS EFECTIVAS PARA EL MANEJO DE LA INCONTINENCIA URINARIA Y LA DISFUNCIÓN SEXUAL?	83
8. ¿CUÁL ES EL ABORDAJE QUIRÚRGICO MÁS EFECTIVO (ABIERTO, LAPAROSCÓPICO, ASISTIDO POR ROBOT) EN PACIENTES LLEVADOS A PROSTATECTOMÍA RADICAL? (ACTUALIZACIÓN)	90

7. EN HOMBRES CON CÁNCER DE PRÓSTATA TRATADOS CON CIRUGÍA O RADIOTERAPIA RADICAL ¿CUÁLES SON LAS INTERVENCIONES MÁS EFECTIVAS PARA EL MANEJO DE LA INCONTINENCIA URINARIA Y LA DISFUNCIÓN SEXUAL?	83
8. ¿CUÁL ES EL ABORDAJE QUIRÚRGICO MÁS EFECTIVO (ABIERTO, LAPAROSCÓPICO, ASISTIDO POR ROBOT) EN PACIENTES LLEVADOS A PROSTATECTOMÍA RADICAL? (ACTUALIZACIÓN)	90
9. EN HOMBRES CON CÁNCER DE PRÓSTATA, ¿CUÁL ES LA EFECTIVIDAD DE LA TERAPIA ADYUVANTE A LOS TRATAMIENTOS RADICALES? (ACTUALIZACIÓN)	97
10. EN HOMBRES CON CÁNCER DE PRÓSTATA, METASTÁSICO Y HORMONOSENSIBLE Y CON ALTA Y BAJA CARGA TUMORAL ¿CUÁL ES LA EFECTIVIDAD DE LA TERAPIA? (NUEVA)	110
11. EN HOMBRES CON CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO, ¿CUÁL ES EL TIPO DE TERAPIA HORMONAL MÁS EFECTIVO? (ACTUALIZACIÓN)	123
12. ¿CUÁL ES LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LAS TERAPIAS DE SEGUNDA LÍNEA PARA EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTES A LA CASTRACIÓN NO METASTÁSICO? (NUEVA)	126
13. ¿CUÁL ES LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LAS TERAPIAS DE SEGUNDA LÍNEA PARA EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTES A LA CASTRACIÓN CON METASTÁSIS? (NUEVA)	137
14. EN HOMBRES CON CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO RESISTENTE A LA CASTRACIÓN, ¿CUÁL ES LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LAS TERAPIAS ÓSEAS PARA EL MANEJO DE LAS COMPLICACIONES DE LAS METÁSTASIS? (ACTUALIZACIÓN)	145
15. EN HOMBRES QUE HAN TENIDO UN TRATAMIENTO RADICAL PARA CÁNCER DE PRÓSTATA, ¿CUÁL ES LA IMPORTANCIA DE LA RECAÍDA BIOQUÍMICA LUEGO DE UNA TERAPIA RADICAL Y COMO DEBERÍA DEFINIRSE ESTA RECAÍDA? (ACTUALIZACIÓN)	154
16. EN HOMBRES CON CÁNCER DE PRÓSTATA QUE PRESENTAN RECAÍDA BIOQUÍMICA POSTERIOR AL TRATAMIENTO RADICAL, ¿CUÁL ES LA TERAPIA DE RESCATE MÁS EFECTIVA PARA LA RECIDIVA LOCAL? (ACTUALIZACIÓN)	158
MODULO DE IMPLEMENTACIÓN	167
BARRERAS Y ESTRATEGIAS DE IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA	173

SIGLAS

• AGREE	Appraisal of Guidelines Research & Evaluation
• AJCC	American Joint Committee on Cancer
• BVS	Biblioteca Virtual en Salud
• CCO	Cancer Care Ontario
• CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
• DECS	Descriptores en Ciencias de la Salud
• ECC	Ensayo Clínico Controlado
• Embase	Excerpta Medica database
• ESE	Empresa Social del Estado
• FDA	Food and Drug Administration
• GPC	Guía de Práctica Clínica
• GDG	Grupo Desarrollador de la Guía
• G-I-N	Guidelines International Network
• GRADE	The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
• HTA	Health Technology Assessment Database
• IARC	International Agency for Research on Cancer
• IC	Intervalo de confianza
• INC	Instituto Nacional de Cancerología
• NGC	National Guidelines Clearinghouse
• NICE	National Institute for Clinical Excellence
• OR	Odds Ratio
• PICO	Población, intervención, comparación o desenlace
• QALY	Quality-Adjusted Life Year (años de vida ajustados por calidad)
• RR	Riesgo Relativo
• PSA	Prostate Specific Antigen (Antígeno prostático específico)
• SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
• VPN	Valor Predictivo Negativo
• VPP	Valor Predictivo Positivo

Cómo usar esta guía

Esta guía considera los siguientes grupos de riesgo para formular las recomendaciones:

Grupos de riesgo

Riesgo	Bajo	Intermedio	Alto
PSA	< 10	10-20	>20
Gleason grado grupo	1	2-3	4-5
CT	≤2a	2b	≥2c

Tomado de: D'Amico, A. V., Whittington, R., Malkowicz, S. B., Schultz, D., Blank, K., Broderick, G. A., ... & Wein, A. (1998). Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama*, 280(11), 969-974.

Gleason grado grupo – clasificación

Gleason	Grado grupo
3+3	1
3+4	2
4+3	3
4+4; 3+5; 5+3	4
4+5; 5+4; 5+5	5

Tomado de: Epstein, J. I., Egevad, L., Amin, M. B., Delahunt, B., Srigley, J. R., & Humphrey, P. A. (2016). The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*, 40(2), 244-252.

Cada pregunta clínica presenta un grupo de recomendaciones y de buenas prácticas que brindan orientaciones para el manejo de los pacientes con cáncer de próstata en Colombia

Cada recomendación presenta la certeza de la evidencia según el sistema GRADE:

Certeza de la evidencia	Características
Alta ⊕⊕⊕⊕	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado.
Moderada ⊕⊕⊕○	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Baja ⊕⊕○○	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Muy baja ⊕○○○	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

Las recomendaciones incluyen la fuerza de la recomendación según el sistema GRADE:

Fuerza de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. Se recomienda hacerlo
Condicional a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. Se sugiere hacerlo
Condicional en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. Se sugiere no hacerlo
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. Se recomienda no hacerlo
	Intervención respaldada por acuerdo general, considerada esencial para una atención en salud adecuada, que no requiere fundamentación en evidencia científica. Punto de buena práctica

Resumen de recomendaciones

Las recomendaciones claves se identifican con

Pregunta 1: En hombres con sospecha de cáncer de próstata y una primera biopsia negativa ¿cuál es el rendimiento diagnóstico y la seguridad de las estrategias diagnósticas de segunda línea? (Actualización).

No	Recomendación actualizada 2022
1	En un paciente con un nivel de antígeno prostático persistentemente elevado y una primera biopsia negativa, se recomienda el seguimiento individualizado con intervalo no mayor a 6 meses del nivel del antígeno como estrategias de seguimiento. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○
2	Se recomienda realizar resonancia magnética multiparamétrica de próstata en pacientes con una biopsia negativa antes de una nueva biopsia. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○
3	Cuando la resonancia magnética de próstata es PI-RADS ≥3, se recomienda repetir biopsia dirigida y sistemática. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○
4	Cuando la resonancia magnética de próstata es PI-RADS ≤2, y existe alta sospecha clínica de cáncer de próstata, se recomienda realizar nueva biopsia sistemática tomando la decisión en conjunto con el paciente. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○
5	En los pacientes con niveles de antígeno prostático persistentemente alterados o tacto rectal anormal y primera biopsia negativa, en caso de ser necesaria una segunda biopsia sin posibilidad de resonancia magnética de próstata (RM) por contraindicación, se recomienda la realización de biopsia por saturación como estrategia diagnóstica. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○

Pregunta 2: En hombres con cáncer de próstata clínicamente localizado en quienes el tratamiento tiene intención curativa, ¿ayudan las imágenes radiológicas a escoger el tipo de tratamiento?

No	Recomendación actualizada 2022
6	Se recomienda no usar imágenes diagnósticas adicionales en pacientes adecuadamente estadificados para la orientación del tratamiento con intención curativa de pacientes con cáncer de próstata localizado. Recomendación fuerte en contra. Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○

Pregunta 3: ¿Cuál es la utilidad de las imágenes para la estadificación de los pacientes con cáncer de próstata?

No	Recomendación actualizada 2022
7	Se recomienda no usar imágenes de extensión en pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo. Recomendación fuerte en contra. Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○
8	Se recomienda usar gammagrafía ósea e imágenes de tejidos blandos abdominales (de acuerdo a disponibilidad) como estudio de extensión en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata de riesgo intermedio y criterios de desfavorabilidad. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○
9	En pacientes de alto riesgo, se recomienda realizar la estadificación con PET-PSMA. En caso de no disponibilidad/oportunidad, se recomienda gammagrafía ósea e imágenes convencionales de tejidos blandos. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○

Pregunta 4: En los hombres con cáncer de próstata clínicamente localizado, ¿cuáles son los factores pronósticos pretratamiento de la mortalidad por cáncer de próstata? (Actualización).

No	Recomendación actualizada 2022
10	Se recomienda utilizar el estadio T clínico, PSA, grado grupo ISUP (puntuación de Gleason), el porcentaje y número de cilindros del tumor en la biopsia como factores pronósticos de riesgo de los pacientes con cáncer de próstata de reciente diagnóstico. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○
☒	Los biomarcadores genómicos basados en tejidos se pueden utilizar de manera individualizada para la estratificación del riesgo o la toma de decisiones clínicas de acuerdo a la disponibilidad. Punto de buena práctica

Consideraciones de tratamiento

No	Recomendación 2022
☒	El manejo de los pacientes con cáncer de próstata debe realizarse en centros de alta experiencia con personal capacitado. Punto de buena práctica
☒	Las decisiones acerca del tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata deben ser tomadas de forma individualizada mediante decisión de la junta multidisciplinaria. Punto de buena práctica

Pregunta 5: En hombres con cáncer de próstata ¿cuál es el protocolo de vigilancia activa más efectivo?

No	Recomendación actualizada 2022
11	Se recomienda considerar la vigilancia activa como una alternativa de manejo primario en este grupo de pacientes: • Riesgo bajo, densidad de PSA: 0,5-1 ng/ml y apto para tratamiento radical • Riesgo intermedio favorable (grado grupo 2, PSA<10 y cT<2b), con menos de tres cilindros que tengan menos del 50% de compromiso tumoral y apto para tratamiento radical Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○ (Opinión de expertos)
☒	En todos los casos elegibles, se debe evaluar la factibilidad de que el paciente pueda adherirse al protocolo de vigilancia activa. Punto de buena práctica

Pregunta 6: En hombres con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado ¿cuál es la efectividad de la prostatectomía y la radioterapia para su tratamiento? (Actualización).

No	Recomendación actualizada 2022
13	Se recomienda la prostatectomía radical o la radioterapia externa (técnica de intensidad modulada (IMRT) o arcoterapia volumétrica (VMAT) con IGRT como tratamiento con intención curativa en pacientes con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado. La elección debe realizarse en una planificación conjunta con el paciente. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○
☒	Todos los pacientes con cáncer de próstata deben ser informados de los beneficios y riesgos de las diferentes alternativas disponibles para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Punto de buena práctica
14	Se recomienda usar radioterapia hipofraccionada moderada con intensidad modulada (IMRT) o arcoterapia volumétrica (VMAT) con IGRT en pacientes con cáncer de próstata localizado. *Con respecto a la dosis, se deben utilizar los protocolos utilizados en los ensayos clínicos. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○

No	Recomendación actualizada 2022
15 	Se recomienda braquiterapia de alta tasa de dosis como monoterapia en pacientes con enfermedad de bajo riesgo o riesgo intermedio (GG 2 y menos de 3 de cilindros con compromiso tumoral en la biopsia) que van a recibir tratamiento y no tengan sintomatología del tracto urinario inferior. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○
16 	Se recomienda refuerzo con braquiterapia de alta tasa de dosis a la radioterapia externa en pacientes que no tengan sintomatología del tracto urinario inferior medida por una escala, con enfermedad de riesgo alto o intermedio no favorable (GG 3 o PSA 10-20 ng/mL, o ambos). Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○

Pregunta 7: ¿Cuál es el abordaje quirúrgico más efectivo (abierto, laparoscópico, asistido por robot) en pacientes llevados a prostatectomía radical? (Actualización).

No	Recomendación actualizada 2022
17	Se recomienda la prostatectomía radical abierta, laparoscópica o asistida por robot, en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata localizado o localmente avanzado. La selección del abordaje dependerá de la experticia del equipo médico y la disponibilidad del tratamiento. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○

Pregunta 8: En hombres con cáncer de próstata tratados con cirugía o radioterapia radical ¿cuáles son las intervenciones más efectivas para el manejo de la incontinencia urinaria y la disfunción sexual?

No	Recomendación 2022 - Disfunción eréctil
☒	Se debe evaluar la presencia de disfunción eréctil con cuestionarios validados previo al inicio cualquier tratamiento con intención curativa. Se debe informar al paciente acerca de las tasas de éxito, expectativas y riesgos de las intervenciones recomendadas. Punto de buena práctica
18	Se recomienda los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5i) para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata con disfunción eréctil después de recibir cirugía o radioterapia. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○
19	Se recomienda, de acuerdo a disponibilidad y factores del paciente, los dispositivos de erección por vacío (VED), o inyecciones intracavernosas, como segunda línea de tratamiento de pacientes con cáncer de próstata con disfunción eréctil posterior a cirugía o radioterapia. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○

No	Recomendación 2022 - Disfunción eréctil
20	Se sugiere el uso de prótesis de pene, como tercera línea del tratamiento, en los pacientes con cáncer de próstata con disfunción eréctil luego de cirugía o radioterapia. Recomendación condicional. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○
Nueva recomendación 2022 - Incontinencia	
☒	Se debe informar a los pacientes que se puede presentar incontinencia urinaria posterior al tratamiento con intención curativa, la cual puede persistir y requerir tratamiento. Punto de buena práctica
21 	Se recomienda terapia de piso pélvico específica para el manejo de los pacientes con cáncer de próstata e incontinencia urinaria. La temporalidad de la terapia debe ser individualizada. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○
22	Se sugiere como última opción terapéutica la colocación de un dispositivo anti-incontinencia para pacientes con incontinencia urinaria de esfuerzo después del tratamiento con intención curativa. Recomendación condicional. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○

Pregunta 9: En hombres con cáncer de próstata, ¿cuál es la efectividad de la terapia adyuvante a los tratamientos radicales? (Actualización).

No	Recomendación actualizada 2022
23	Se recomienda el uso de radioterapia de salvamento temprano sobre la adyuvante en pacientes con cáncer de próstata después de la prostatectomía radical. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○
☒	La radioterapia adyuvante podría considerarse en pacientes con cáncer de próstata seleccionados de acuerdo a criterio de la junta multidisciplinaria. Punto de buena práctica

Pregunta 10: En hombres con cáncer de próstata, metastásico y hormonosensible, y con alta y baja carga tumoral ¿cuál es la efectividad de la terapia? (Pregunta nueva)

No	Nueva recomendación 2022
24	Se recomienda utilizar una terapia combinada con terapia de supresión androgénica (farmacológica o quirúrgica) más un agente hormonal de nueva generación en pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○

No	Nueva recomendación 2022
25	Se recomienda utilizar, de manera individualizada, un tratamiento combinado con terapia de privación androgénica (farmacológica o quirúrgica), más un agente hormonal de nueva generación y taxanos en pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico de alta carga tumoral (especialmente en pacientes con cáncer metastásico al momento del diagnóstico). Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○
☒	La selección del fármaco depende de la edad, las comorbilidades, polifarmacia y la fragilidad de los pacientes con cáncer de próstata. Punto de buena práctica

Pregunta 11: En hombres con cáncer de próstata avanzado, ¿cuál es el tipo de terapia hormonal más efectivo? (Actualización).

No	Recomendación actualizada 2022
26	Se recomienda el uso de bloqueo hormonal con análogos o antagonistas de la LHRH u orquidectomía en pacientes con cáncer de próstata avanzado. En pacientes con enfermedad cardiovascular establecida se debe individualizar la terapia. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○
☒	Se deben informar al paciente los eventos adversos relacionados con el manejo hormonal, como la presencia de oleadas de calor, ginecomastia, y alteración de la función sexual. Se deben fomentar hábitos de vida saludable. Punto de buena práctica

Pregunta 12: ¿Cuál es la efectividad y seguridad de las terapias de segunda línea para el manejo de los pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración no metastásico? (Pregunta nueva).

No	Nueva recomendación 2022
27	Se recomienda usar apalutamida, darolutamida o enzalutamida en los pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración M0 medido con imágenes convencionales y con un alto riesgo de desarrollar metástasis (PSA-DT < 10 meses) para mejorar la supervivencia global. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕⊕
☒	Se deben informar al paciente con cáncer de próstata los eventos adversos relacionados con el manejo hormonal, como la presencia de oleadas de calor, ginecomastia, alteración de la función sexual. Punto de buena práctica

Pregunta 13: ¿Cuál es la efectividad y seguridad de las terapias para el manejo de los pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración con metástasis? (Pregunta nueva).

No	Nueva recomendación 2022
28 	Se recomienda docetaxel con prednisona, cabazitaxel con prednisona, abiraterona con prednisona, enzalutamida, o radio223 para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistentes a la castración. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○
☒	Se debe evitar cambiar de un agente hormonal a otro (abiraterona a enzalutamida y viceversa). Se prefiere la secuencia de agente hormonal a quimioterapia o viceversa. Punto de buena práctica
☒	No está indicado el uso de radio223 en pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración con compromiso visceral o ganglionar >3cm. Punto de buena práctica
29	Se recomienda el uso de olaparib en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistentes a la castración y con alteración de genes de recombinación homóloga, que han progresado a un agente hormonal de segunda generación. *El efecto es diferencial según el gen alterado. Se recomienda priorizar su uso en pacientes con los genes BRCA1, BRCA2. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○
30	Se recomienda usar 177Lu-PSMA-617 en los pacientes resistentes a la castración con metástasis posterior al uso de terapia antiandrogénica y quimioterapia con lesiones metastásicas que sobreexpresan PSMA. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○
☒	Estas terapias de manejo en el contexto de resistente a la castración, para el manejo de pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración con metástasis, deben ser definidas en una junta multidisciplinaria. Punto de buena práctica
☒	Se debe realizar la búsqueda de alteraciones de los genes de la recombinación homóloga y evaluar inestabilidad microsatelital en los pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración con metástasis. La consejería genética debe realizarse en quienes se sospeche o se documente algún síndrome de cáncer hereditario. Punto de buena práctica

Pregunta 14: En hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, ¿cuál es la efectividad y seguridad de las terapias óseas para el manejo de las complicaciones de las metástasis? (Actualización).

No	Nueva recomendación 2022
31	Se recomienda usar ácido zoledronico o denosumab para evitar el riesgo de las complicaciones esqueléticas en los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con compromiso óseo. La selección de la terapia debe realizarse en función de las características del paciente y función renal. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○
32	Se recomienda usar calcio con vitamina D como soporte óseo en pacientes con cáncer de próstata metastásico óseo con terapia de supresión androgénica. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○
33	Se recomienda la cirugía ortopédica, radioterapia o ambas para el manejo de eventos esqueléticos óseos de los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○
☒	Los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración deben tener valoración odontológica previa al inicio de la terapia antirresortiva. Punto de buena práctica

Pregunta 15: En hombres que han tenido un tratamiento radical para cáncer de próstata, ¿cuál es la importancia de la recaída bioquímica luego de una terapia radical y cómo debería definirse esta recaída? (Actualización).

No	Recomendación guía 2022 (Mantiene recomendaciones 2013)
34	Se recomienda definir recaída bioquímica posterior a prostatectomía radical como la presencia de un PSA de 0,2 ng/ml o mayor en los exámenes de seguimiento. Esto se debe confirmar con un segundo PSA con al menos un mes de intervalo. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○
35	Se recomienda definir recaída bioquímica posterior a radioterapia realizada con intención curativa como la elevación del nivel del antígeno prostático por encima de 2 ng/mL sobre el nadir al seguimiento. Esto se debe confirmar con un segundo PSA con un mes de intervalo. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○

No	Recomendación guía 2022 (Mantiene recomendaciones 2013)
☒	En los pacientes que presentan recaída bioquímica después de tratamiento con intención curativa, se sugiere la realización de exámenes de extensión acorde con el criterio médico. Estos exámenes pueden incluir PET-PSMA o imágenes convencionales de acuerdo con disponibilidad. Punto de buena práctica

Pregunta 16: En hombres con cáncer de próstata que presentan recaída bioquímica posterior al tratamiento radical, ¿cuál es la terapia de rescate más efectiva para la recidiva local? (Actualización).

No	Recomendación actualizada 2022
36	Se recomienda usar radioterapia de salvamento temprano con técnica de intensidad modulada (IMRT) o arcoterapia volumétrica (VMAT) en pacientes con cáncer de próstata que presentan recaída bioquímica posprostatectomía radical. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○
37	Se recomienda adicionar terapia hormonal a la radioterapia de salvamento temprano en pacientes con cáncer de próstata que presentan recaída bioquímica. La indicación y duración de la terapia hormonal se definirá de forma individualizada de acuerdo con los factores de riesgo del paciente. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○
38	Se recomienda el uso de radioterapia de salvamento hipofraccionada con técnica de intensidad modulada IMRT, o arcoterapia de modulación volumétrica VMAT con IGRT, de acuerdo con disponibilidad, en pacientes con cáncer de próstata que presentan recaída bioquímica posprostatectomía radical. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○
☒	De acuerdo a disponibilidad, se debe realizar radioterapia guiada por imágenes en pacientes con cáncer de próstata que presentan recaída bioquímica Punto de buena práctica
☒	Se debe iniciar la radioterapia de salvamento temprano de los pacientes con cáncer de próstata que presentan recaída bioquímica a la mayor brevedad. Punto de buena práctica
☒	En paciente con cáncer de próstata con prostatectomía radical y recaída bioquímica con PET-PSMA negativo, se debe realizar radioterapia de salvamento temprana independiente del resultado de las imágenes. Punto de buena práctica
39	Se recomienda usar prostatectomía radical de salvamento, braquiterapia, o radioterapia estereotáctica de cuerpo (SBRT) después de radioterapia en pacientes con cáncer de próstata que presentan recaída local. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○

Introducción

El cáncer de próstata es la neoplasia más frecuente en hombres dando cuenta de el 15% de todos los tumores diagnosticados en ellos (1). Si bien el mundo ocupa el segundo lugar, en Colombia es el primero afectando esta población (2,3) Se estima que tiene una prevalencia del 5% en hombres menores de 30 años, con un incremento anual (OR de 1.7) llegando a 59% a los 79 años (2).

Según GLOBOCAN para el 2024 el cáncer de próstata es la neoplasia más frecuente en la población masculina con un 29,3% de los casos, seguida del cáncer colorrectal con un 9,7% con una incidencia de 16.479 casos y una mortalidad del 7,6% en Colombia. (3) La incidencia de casos de cáncer de próstata en América Latina corresponde al 15,4% con una mortalidad de 61.056 casos estimados para 2022 y es el segundo en mortalidad globalmente, seguido del cáncer pulmonar. (3,1) Se espera que el número de casos nuevos aumente de 1.4 millones en 2020 a 2.9 millones para 2040. (1)

La incidencia alcanza un 78% en los Afroamericanos vs población no Afroamericana (4). Este grupo poblacional, además, es diagnosticado en estadios más avanzados de la enfermedad y tiene una mayor tasa de recaídas posterior al manejo inicial que la población caucásica (2).

El cáncer de próstata localizado es usualmente asintomático. Cuando existe progresión local puede llegar a presentarse con síntomas urinarios de vaciado, disfunción eréctil, retención urinaria, dolor o hematuria. En caso de enfermedad avanzada y metastásica los pacientes acusan dolor óseo o complicaciones como la compresión medular. (2,4,5)

Tradicionalmente, el tacto rectal y el antígeno prostático son las estrategias de tamización y diagnóstico inicial de las patologías prostáticas. La alteración en ellos inicia una búsqueda activa de un tumor prostático, cuyo diagnóstico definitivo se apoyará en el estudio histopatológico de una biopsia prostática. Este punto sin embargo es discutible frente a un grupo de pacientes con alta sospecha a partir de altos niveles de PSA y una gammagrafía sugestiva de enfermedad metastásica (2,4,5).

Aproximadamente el 18% de los tumores son diagnosticados por el tacto rectal únicamente lo que afirma la importancia de un adecuado examen físico a todos los pacientes candidatos a tamización. El tacto rectal anormal adicionalmente indica riesgo de enfermedad avanzada, desdiferenciación celular en la patología y genera un cambio en pacientes en vigilancia activa hacia tratamiento agresivo y mejor dirigido (2). El tacto rectal sigue siendo la base en el estadio tumoral de la clasificación TNM (2).

Se han descrito varios factores exógenos o medioambientales en relación con el riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Entre ellos, se encuentra la hipertensión arterial y el perímetro abdominal. La obesidad se ha asociado a cáncer de próstata de alto riesgo y es responsable de un aumento en la mortalidad específica. Algunos aspectos nutricionales como el consumo de alcohol, lactosa, carnes parecen aumentar el riesgo mientras que el consumo de alimentos como la soya y el tomate parecen disminuirlo. Otros factores de riesgo que se han estudiado

incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal, la calvicie, la infección por *Neisseria Gonorrhoea* y virus del papiloma humano 16, factores exposicionales y consumo de cigarrillo. Dentro de los factores protectores se ha estudiado la luz ultravioleta, la circuncisión y la eyaculación frecuente.(2,5)

En los últimos años, asistimos a un incesante avance en los métodos de diagnóstico, tratamiento, estadificación y rehabilitación de los pacientes con cáncer de próstata. La disponibilidad de imágenes de alta resolución apoyados con marcadores biológicos específicos, métodos enzimáticos de alta precisión, estudios de inmuno-histopatología avanzados y otros posibilitan hoy en día un diagnóstico de alta precisión y contribuyen de esta manera a tomar decisiones mas apropiadas en cada caso. Los nuevos criterios de clasificación del grado de compromiso y avance de la enfermedad con el apoyo de estas nuevas estrategias, la opción de seguir cohortes de pacientes bajo vigilancia activa y cercana, el uso de cirugía robótica, endoscópica o abierta cuando cada modalidad ofrece una mejor alternativa, ayudan a los médicos y sus pacientes a discutir sobre el tratamiento y seleccionar aquellos procedimientos que generen confianza al tiempo que respeten las preferencias y expectativas de los pacientes y sus familias.

Algunas de las recomendaciones recogidas en la versión original de la Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata (2013) deben en consecuencia ser revisadas y actualizadas para dar cabida a las nuevas tecnologías de diagnostico y tratamiento en busca de mejores resultados en el corto y largo plazo, disminuyendo las complicaciones, la morbilidad asociada y ejecutando los recursos de una manera responsable y eficiente. Lo propio puede decirse de las nuevas opciones farmacoterapéuticas, que utilizan agentes dirigidos a dianas específicas, con alto potencial terapéutico y un buen perfil de seguridad.

En el mundo dinámico, siempre cambiante del cáncer, las recomendaciones deben ser sometidas periódicamente a revisión para incorporar en ellas los resultados de la investigación y la innovación cuandoquiera que la evidencia que las respalda sea de buena calidad, el balance riesgo beneficio adecuado y los costos faciliten acceso, equidad y calidad en la atención para los pacientes beneficiarios de las recomendaciones.

La implementación de las recomendaciones así construidas debe además considerar aspectos de factibilidad, aceptación, disponibilidad y oferta, así como las creencias y preferencias de los pacientes y una relación basada en una discusión informada.

Finalmente, el sistema de atención debe proveer el marco de referencia que soporte los procesos administrativos dentro de criterios de oportunidad y equidad.

Bajo estos principios, el grupo desarrollador ofrece a la comunidad médica y de pacientes con cáncer de próstata esta actualización que incorpora los últimos avances de investigación de calidad y el resultado de los consensos de expertos y participación de los enfermos con el objeto de brindar una atención de calidad.

Referencias bibliográficas

1. James ND, Tannock I, N'Dow J, Feng F, Gillessen S, Ali SA, Trujillo B, Al-Lazikani B, Attard G, Bray F, Compérat E, Eeles R, Fatiregun O, Grist E, Halabi S, Haran Á, Herchenhorn D, Hofman MS, Jalloh M, Loeb S, MacNair A, Mahal B, Mendes L, Moghul M, Moore C, Morgans A, Morris M, Murphy D, Murthy V, Nguyen PL, Padhani A, Parker C, Rush H, Sculpher M, Soule H, Sydes MR, Tilki D, Tunariu N, Villanti P, Xie LP. The Lancet Commission on prostate cancer: planning for the surge in cases. *Lancet*. 2024 Apr 27;403(10437):1683-1722. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00651-2. Epub 2024 Apr 4. Erratum in: *Lancet*. 2024 Apr 27;403(10437):1634. PMID: 38583453.
2. Prostate Cancer EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today> Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int> Data version: Globocan 2022 (version 1.1) - 08.02.2024
4. Alan W. Partin, Craig A. Peters, Louis R. Kavoussi, Roger R. Dmochowski; associate editors, Christopher S. Cooper, Alexander Gomelsky, Kirsten L. Greene, Robert M. Sweet. Philadelphia, PA: Elsevier, 2022. Language: English, Base de datos: NDL Online
5. Martin RM, Turner EL, Young GJ, Metcalfe C, Walsh EI, Lane JA, Sterne JAC, Noble S, Holding P, Ben-Shlomo Y, Williams NJ, Pashayan N, Bui MN, Albertsen PC, Seibert TM, Zietman AL, Oxley J, Adolfsson J, Mason MD, Davey Smith G, Neal DE, Hamdy FC, Donovan JL; CAP Trial Group. Prostate-Specific Antigen Screening and 15-Year Prostate Cancer Mortality: A Secondary Analysis of the CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024 May 7;331(17):1460-1470. doi: 10.1001/jama.2024.4011. PMID: 38581198; PMCID: PMC10999004.

Alcance y objetivo de la guía

El Instituto Nacional de Cancerología desarrolló de forma preliminar el alcance, objetivos y población blanco de la guía a realizar. Se realizó una matriz de priorización con el objetivo de definir las preguntas a actualizar e incorporar en esta nueva versión de la guía.

Objetivo General

Formular recomendaciones informadas en la evidencia para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata.

Población Diana

Hombre mayor de 18 años en riesgo de cáncer de próstata o con cáncer de próstata.

Población no incluida

Hombres menores de 18 años.

Aspecto clínico incluido

- Tamización.
- Abordaje diagnóstico.
- Tratamiento.
- Seguimiento y rehabilitación.

Aspectos clínicos no incluidos

- Manejo de las comorbilidades en pacientes con cáncer de próstata.

Usuarios Diana

- Medicina general
- Medicina familiar
- Especialistas en medicina interna, urología, oncología, geriatría, patología, radioterapia, medicina nuclear y especialidades afines que tengan dentro de su población de atención pacientes en riesgo de sufrir de cáncer de próstata o con cáncer de próstata.
- Estudiantes de medicina
- Trabajadores del área de la salud del área asistencial de los diferentes niveles de atención.
- Tomadores de decisiones dentro del Sistema General de Servicios en Salud (aseguradores, prestadores de servicios de salud, Ministerio y otras instituciones adscritas y vinculadas).

Ámbito asistencial

Consulta externa

Niveles de atención de baja, mediana y alta complejidad, tanto públicos como privados. Centros de rehabilitación.

Métodos

GRUPO CLÍNICO Y CONSULTORES METODOLÓGICOS

Para constituir el grupo desarrollador (GD), se convocó un amplio grupo de expertos, con experiencia suficiente en el objetivo central de la guía. El GD contó con el concurso de expertos en urología, oncología, patología, imágenes diagnósticas y radioterapia. También fueron partícipes de este proceso, profesionales con experiencia en Economía de la Salud, Salud Pública, Epidemiología Clínica y Estadística; así como residentes de urología. Un especialista entrenado en métodos de búsqueda de Cochrane realizó la búsqueda sistemática de la información. El GD contó con el acompañamiento del ente gestor.

DECLARACIÓN Y MANEJO DE LOS CONFLICTOS DE INTERÉS

Al momento de configurar el GD, cada uno de los expertos convocados declaró de antemano y por escrito, sus potenciales conflictos de interés, por un periodo no menor a dos años. El líder clínico y metodológico, en cabeza de cada uno de los integrantes de su equipo, realizó la lectura y el registro de cualquier interés económico personal, no personal, no económico personal ó económico personal de un familiar, en el formulario disponible para tal fin. Para el análisis de los conflictos de interés, se designó un comité independiente a cargo de examinar y resolver, cualquier potencial conflicto que pudiese surgir durante el desarrollo de esta guía.

DEFINICIÓN DE ALCANCES Y OBJETIVOS

El alcance y los objetivos de esta guía fueron definidos en consenso con el Instituto Nacional de Cancerología, y revisados por el Ministerio de Salud y Protección Social. Con el ánimo de garantizar que las recomendaciones formuladas, fuesen aplicables al ámbito clínico colombiano, al tiempo que sirviesen de apoyo a todos profesionales de la salud con el objeto de brindar una atención médica con calidad y eficiencia. La versión preliminar del documento una vez revisado fue publicado en la página de guías y protocolos del Instituto Nacional de Cancerología (<https://www.cancer.gov.co>). Las comunicaciones recibidas fueron direccionadas al GD que evaluó la pertinencia y relevancia de éstas, definiendo de esta forma la inclusión o no de la observación realizada al interior del documento.

PREGUNTAS CLÍNICAS DE LA ACTUALIZACIÓN

A partir de un proceso de priorización liderado por el Instituto Nacional de Cancerología, se definieron las preguntas clínicas a actualizar, identificando las controversias y los vacíos del conocimiento, entorno a la prestación de los servicios de salud. Se revisó la guía previa (Colciencias, 2015), para seleccionar aquellas preguntas que debían ser objeto de actualización, aquellas que no requerían ser modificadas, o incluir nuevas preguntas que no fueron consideradas en la versión anterior, pero que ameritaban su inclusión, a partir de la nueva evidencia existente o la aparición de nuevas tecnologías.

Las preguntas fueron estructuradas o actualizadas en formato PICO (Población, Intervención, Comparación y Desenlaces) siguiendo los lineamientos de la guía metodológica y teniendo siempre presente el alcance y objetivo trazados para la guía. Finalmente, para responder cada pregunta se seleccionó el tipo de estudio apropiado y una vez que el listado definitivo de preguntas se definió en función de cada uno de sus componentes, el documento con las preguntas fue concertado entre el ente gestor y el GD.

Las preguntas fueron socializadas con los grupos de interés con el objeto de obtener sus aportes al proceso, así como para incluir la perspectiva de los pacientes. Una vez surtido este paso, se generó el listado definitivo de preguntas que configura la estructura general de la presente guía.

PREGUNTAS QUE ABORDA LA GUIA

1. En hombres con sospecha de cáncer de próstata y una primera biopsia negativa, ¿cuál es el rendimiento diagnóstico y la seguridad de las estrategias diagnósticas de segunda línea? (Actualización).
2. En hombres con cáncer de próstata clínicamente localizado en quienes el tratamiento tiene intención curativa, ¿ayudan las imágenes radiológicas a escoger el tipo de tratamiento? (Actualización).
3. ¿Cuál es la utilidad de las imágenes para la estadificación de los pacientes con cáncer de próstata? (Actualización).
4. En los hombres con cáncer de próstata clínicamente localizado, ¿cuáles son los factores pronósticos pretratamiento de la mortalidad por cáncer de próstata? (Actualización).
5. En hombres con cáncer de próstata, ¿cuál es el protocolo de vigilancia activa más efectivo? (Actualización).
6. En hombres con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado, ¿cuál es la efectividad de la prostatectomía y la radioterapia para su tratamiento? (Actualización).
7. ¿Cuál es el abordaje quirúrgico más efectivo (abierto, laparoscópico, asistido por robot) en pacientes llevados a prostatectomía radical? (Actualización).
8. En hombres con cáncer de próstata tratados con cirugía o radioterapia radical, ¿cuáles son las intervenciones más efectivas para el manejo de la incontinencia urinaria y la disfunción sexual? (Actualización).
9. En hombres con cáncer de próstata, ¿cuál es la efectividad de la terapia adyuvante a los tratamientos radicales? (Actualización).
10. En hombres con cáncer de próstata, metastásico y hormonosensible y con alta y baja carga tumoral, ¿cuál es la efectividad de la terapia? (Pregunta nueva).
11. En hombres con cáncer de próstata avanzado, ¿cuál es el tipo de terapia hormonal más efectivo? (Actualización).

12. ¿Cuál es la efectividad y seguridad de las terapias de segunda línea para el manejo de los pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración no metastásico? (Pregunta nueva).
13. ¿Cuál es la efectividad y seguridad de las terapias para el manejo de los pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración con metástasis? (Pregunta nueva).
14. En hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, ¿cuál es la efectividad y seguridad de las terapias óseas para el manejo de las complicaciones de las metástasis? (Actualización)
15. En hombres que han tenido un tratamiento radical para cáncer de próstata, ¿cuál es la importancia de la recaída bioquímica luego de una terapia radical y cómo debería definirse esta recaída? (Actualización).
16. En hombres con cáncer de próstata que presentan recaída bioquímica posterior al tratamiento radical, ¿cuál es la terapia de rescate más efectiva para la recidiva local? (Actualización).

DESENLACES ELEGIBLES Y PRIORIZADOS

Para incluir los desenlaces de mayor relevancia al interior de la guía, el GD elaboró de manera preliminar el conjunto de desenlaces cruciales para la toma de decisiones, los cuales fueron validados mediante los resultados de una pesquisa de literatura sobre el tema. Se priorizaron aquellos desenlaces clínicos de seguridad, efectividad, calidad de vida y todo aquel relevante para los pacientes. Cada desenlace identificado fue graduado como no importante, importante no crítico o crítico para los pacientes, utilizando una escala de nueve unidades propuesta por el grupo GRADE.

El representante de los pacientes, los expertos temáticos y el GD en pleno, calificaron de forma autónoma el listado de desenlaces, utilizando una plantilla diseñada para este aspecto la cual se distribuyó vía correo electrónico. Al término de este ejercicio, se examinaron los puntajes obtenidos para cada resultado, se estimó su mediana y se procedió a establecer la relevancia de cada desenlace. Solo se preservaron aquellos desenlaces catalogados como críticos e importantes no críticos.

BUSQUEDA DE LA EVIDENCIA

De esta forma, se inició un proceso sistemático y riguroso, con el que se buscó y recuperó la mejor evidencia disponible para cada una de las preguntas clínicas de la guía, siguiendo los lineamientos propuestos por el Manual Metodológico y el grupo Cochrane. Para ello, se contactó a un especialista de la información, quien en compañía de los expertos clínicos, identificó los términos de búsqueda en lenguaje libre y controlado que reflejaban los componentes claves de cada pregunta PICO. Luego, implementando el uso de operadores booleanos, conectores de proximidad, comodines y filtros altamente sensibles, diseñó la estrategia para la pesquisa, la cual fue validada de apariencia por parte del grupo de expertos clínicos, para finalmente, ser ejecutada en las siguientes bases de bases de datos:

- Ovid MEDLINE(R) <1946 to September Week 3 2022>,
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <September Week 3, 2022>,
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update <September 20, 2022>,
- Embase
- Cochrane

La búsqueda no se restringió por fecha o tipo de idioma y se implementó al interior de las distintas bases. La búsqueda también abarcó literatura gris como fueron los archivos de la Revista del INC, documentos técnicos del Ministerio de Salud y Protección Social y otras instituciones relevantes. También se obtuvieron referencias por “bola de nieve” de las referencias recuperadas e incluidas. Los expertos temáticos aportaron fuentes de información a partir de documentos técnicos de circulación restringida al interior de sus grupos profesionales (consensos, congresos, protocolos). La búsqueda se realizó desde Agosto del 2011 Octubre de 2022.

Del listado de referencias recuperadas, en una primera instancia se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis que respondieran las preguntas formuladas y en caso de ser necesario, se procedió a buscar y a recuperar, aquellos estudios primarios relevantes para la guía. El listado de referencias arrojada por la pesquisa de la información, fue depurado utilizando el programa Mendeley, el cual eliminó aquellas referencias duplicadas; de esta forma, el listado final de referencias a tamizar, fue revisado por un experto clínico y un asesor metodológico, quienes de forma independiente realizaron la lectura de títulos, resúmenes y artículos en texto completo, con el ánimo de identificar aquellos estudios relevantes a la luz de los criterios de inclusión y de exclusión (características de la población diana y tipo de estudio). Las discrepancias fueron resueltas mediante consenso y en algunas instancias, mediante la consulta con un tercer evaluador.

Para brindar transparencia y con el ánimo de otorgar trazabilidad al proceso de selección de la literatura, se construyó un diagrama de flujo para cada pregunta, en donde se registró el número de referencias identificadas por tipo de fuente, el número de referencias excluidas (acompañado de su respectivo motivo), el número de referencias tamizadas en texto completo y finalmente, la cantidad de artículos seleccionados para evaluación y síntesis. El algoritmo PRISMA de cada pregunta, puede ser consultados en el anexo metodológico del presente documento. Se utilizó la herramienta AMSTAR-2 como instrumento de evaluación crítica para las revisiones sistemáticas incluidas. Dicho instrumento, reporta y considerada las distintas revisiones sistemáticas como de alta, media, baja y críticamente baja calidad, acorde al resultado emitido por la evaluación de 16 aspectos. Por su parte, cuando se trató de estudios primarios, los ensayos clínicos controlados fueron evaluados implementado el instrumento de riesgo de sesgos sugerido por el Grupo Cochrane y denominado “*Risk of Bias Tool 2.0*”. Finalmente, los estudios de exactitud diagnóstica fueron analizados utilizando el instrumento QUADAS-2, que consta de los dominios selección de los participantes; prueba índice; patrón de referencia y flujo-tiempo, en donde cada dominio es evaluado en términos de su riesgo de sesgos y para los tres primeros dominios, también en su aplicabilidad.

La síntesis de la evidencia para cada uno de los estudios seleccionados se realizó utilizando la plataforma *GRADEpro* a través del cual se generaron los respectivos perfiles de evidencia y se estableció la confianza en el efecto, acorde a la calidad global de la evidencia. El sistema GRADE establece cuatro niveles de evidencia.

Niveles de Evidencia : Calidad Global		
Calificación	Juicio	Características
A	Alta ⊕⊕⊕⊕	Muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado.
B	Moderada ⊕⊕⊕○	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
C	Baja ⊕⊕○○	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
D	Muy baja ⊕○○○	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

Para la metodología GRADE, los ensayos clínicos controlados representan en principio, evidencia de alta calidad; no obstante, la confianza en el efecto (calidad) se puede afectar por la presencia de serias o muy serias limitaciones en el diseño o la conducción del estudio (riesgo de sesgos); serias o muy serias limitaciones en la consistencia en los resultados; serias o muy serias limitaciones al momento de analizar la aplicabilidad de la evidencia o al evaluar la precisión de los resultados; y finalmente, cuando se sospecha fuertemente la presencia de sesgo de publicación. Ahora bien, a pesar de que los estudios controlados no aleatorios (v.g. estudios de cohorte o estudios de casos y controles) inician siendo catalogados como evidencia de “Baja calidad” al interior de esta metodología, la confianza en el efecto se puede acrecentar (llegando incluso a ser evidencia de “alta calidad”) si se observa gradiente dosis respuesta; si la magnitud del efecto es fuerte o muy fuerte (en términos de la magnitud de la medida de asociación) o bien, si todos los sesgos plausibles podrían haber disminuido la magnitud del efecto.

En cuanto a la fortaleza de la recomendación, GRADE propone dos grados de recomendación “Fuerte” o “Condicional”. Cuando los efectos deseables de una intervención sobrepasan claramente los efectos indeseables, el panel de la Guía emitió una recomendación “Fuerte”. Por otra parte, cuando el balance entre los efectos deseables e indeseables de la intervención es menos claro ya sea en virtud de: la baja o muy baja calidad de la evidencia, la incertidumbre o variabilidad en los valores y preferencias, la preocupación entorno a que la intervención demanda un amplio consumo de recursos o bien, a causa de que la evidencia sugiere poca o estrecha diferencias entre los efectos deseables e indeseables de la intervención, el panel

emitió una recomendación “Condicional”. La evaluación AMSTAR-2 para cada una de las revisiones sistemáticas incluidas junto a sus respectivos perfiles de evidencia, pueden ser consultados al interior de los anexos metodológicos. En dicha sección también se encuentran las estrategias de búsqueda de la guía.

CERTEZA DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

La presente guía sigue la metodología propuesta por el sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) y sugerida por el Metodológico para la elaboración de Guías de Práctica Clínica, en donde se implementan los siguientes niveles de evidencia y grados de recomendación:

Fuerza de la recomendación metodología GRADE (26-28)	
Fuerza recomendación	Significado
Fuerte a Favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO
Condicional a Favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO
Condicional en Contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE NO HACERLO
Fuerte en Contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO

INCORPORACIÓN DE LA PERSPECTIVA DE LOS PACIENTES

Para la incorporación de las perspectivas de los pacientes, se utilizaron tres enfoques. 1. Socialización del alcance y objetivos de la guía con grupos de interés incluyendo pacientes. 2. se desarrolló un estudio cualitativo donde se identificaron las preferencias y valores de 23 participantes hombres, con cáncer de próstata en diferentes estadios. Se recolectó información hasta alcanzar saturación. El análisis de sus preferencias, valores y perspectiva se presenta al panel de expertos para su consideración antes de emitir la recomendación. En el anexo 5 se encuentra la metodología y resultados. 3. Un paciente con cáncer de próstata acompaña el panel durante la discusión final para identificar comentarios adicionales.

Preguntas clínicas de la actualización

Pregunta 1: En hombres con sospecha de cáncer de próstata y una primera biopsia negativa ¿cuál es el rendimiento diagnóstico y la seguridad de las estrategias diagnósticas de segunda línea? (Actualización).

POBLACIÓN	INTERVENCIONES	DESENLACES
Hombres con persistencia de PSA > 4,0 ng/ml o persistencia de TR anormal y que han tenido una biopsia negativa.	• Incremento en el número de muestras por sesión utilizando un “Extended biopsy template” • Densidad de PSA. • Velocidad de PSA. • Relación de PSA libre versus PSA total. • Prostate cancer antigen 3 (PCA3). • 4K score (panel de 4 calicreína). • PHI (prostate health index). • MRI multiparamétrica con evaluación de PI-RADS	• Exactitud del diagnóstico de cáncer de próstata (Sensibilidad, Especificidad, VPP/VPN, LR+/-, DOR) • Morbilidad asociada por repetición de exámenes • Morbilidad asociada con un inadecuado diagnóstico o mala clasificación

No	Recomendación actualizada 2022
1	En un paciente con un nivel de antígeno prostático persistentemente elevado y una primera biopsia negativa, se recomienda el seguimiento individualizado con intervalo no mayor a 6 meses del nivel del antígeno como estrategias de seguimiento. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○
2	Se recomienda realizar resonancia magnética multiparamétrica de próstata en pacientes con una biopsia negativa antes de una nueva biopsia. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○
3	Cuando la resonancia magnética de próstata es PI-RADS ≥3, se recomienda repetir biopsia dirigida y sistemática Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○
4	Cuando la resonancia magnética de próstata es PI-RADS ≤2, y existe alta sospecha clínica de cáncer de próstata, se recomienda realizar nueva biopsia sistemática tomando la decisión en conjunto con el paciente. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○
5	En los pacientes con niveles de antígeno prostático persistentemente alterados o tacto rectal anormal y primera biopsia negativa, en caso de ser necesaria una segunda biopsia sin posibilidad de resonancia magnética de próstata (RM) por contraindicación, se recomienda la realización de biopsia por saturación como estrategia diagnóstica Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○

Evidencia de la guía 2013

Resumen

La evidencia referente a la conducta a seguir en pacientes con nivel de PSA persistentemente elevado y biopsia negativa, incluyó una revisión sistemática, una guía de referencia y 12 estudios de pruebas diagnósticas de riesgo de sesgo bajo o no claro. Varios de los estudios incluidos en la revisión comparan diferentes técnicas de resonancia magnética, mostrando que la resonancia magnética con espectroscopia y medio de contraste intravenoso es una prueba con altos valores diagnósticos para realizar a los pacientes con biopsia de próstata previa negativa y valores anormales persistentes de PSA sérico (entre 4 ng/ml y 10 ng/ml), orientando la decisión de tomar una nueva biopsia y el lugar donde debe tomarse la muestra, de manera que se defina el diagnóstico del paciente y se evite tomar biopsias innecesarias, superando los valores diagnósticos de la resonancia magnética tradicional y de pruebas como PCA3. Cabe anotar que a pesar de que en los estudios se toman biopsias de diferentes sitios de la próstata, en la mayoría de ellos, el análisis reportado corresponde solo a la zona periférica. La evidencia es contradictoria con respecto al uso de pruebas como PCA3, velocidad de PSA y densidad de PSA para definir el diagnóstico de hombres con valores anormales de PSA sérico y previa biopsia de próstata negativa para cáncer (1).

Actualización 2022

Prostate cancer antigen 3 (PCA3)

Se incluyó una revisión sistemática con metaanálisis publicada en el año 2020 (2), con el objetivo de determinar la precisión diagnóstica de la prueba del antígeno 3 del cáncer de próstata (PCA3) antes de realizar la primera biopsia en comparación con la biopsia de próstata para el diagnóstico de cáncer de próstata (CaP). En total, se incluyeron 9 estudios de los cuales 5 se utilizaron en el metaanálisis, realizados con adultos (> 18 años) y sospecha CaP por tacto rectal (DRE) y / o PSA anormal y que no tenía biopsia previa. Como patrón de oro se utilizó la biopsia de próstata. Todos los estudios primarios tuvieron bajo riesgo de sesgos. En cuanto a los resultados, la revisión reportó dentro del rendimiento diagnóstico del PCA3 con un valor corte de 35, una sensibilidad agrupada de 0.69 (95% CI 0.61–0.75), $I^2=0\%$, una especificidad agrupada de 0.65 (95% CI 0.553–0.733), $I^2=0\%$, y un DOR agrupado de 4.244 (95% CI 3.487–5.166), $I^2=0\%$. Los valores predictivo positivo agrupado (VPP), predictivo negativo agrupado (VPN), LR+ y LR- no fueron reportados.

Pruebas: (-2)proPSA, tPSA, %p2PSA, fPSA, %fPSA, PHI:

Se incluyó una revisión sistemática con metaanálisis publicada en el año 2016 (3), con el objetivo de evaluar la precisión diagnóstica y la utilidad clínica de (-2) proPSA en pacientes con el valor de PSA en la zona gris (de 2 a 10 $\mu\text{g} / \text{L}$) y analizar la precisión diagnóstica de los demás biomarcadores de CaP disponibles. En total, se incluyeron 17 estudios, 5 en (-2) proPSA, 12 en tPSA, 14 en %p2PSA, 4 en fPSA, %fPSA 15 y 11 en PHI, realizados con pacientes varones con CaP sospechoso con PSA entre 2,0 y 10 $\mu\text{g} / \text{L}$, como patrón de oro

en todos los estudios se utilizó la biopsia de próstata, y en cuatro adicionalmente se comparó con tPSA. En general, la certeza metodológica de los estudios primarios fue baja y muy baja.

En cuanto a los resultados, la revisión reportó para el test (-2)proPSA una sensibilidad agrupada de 0.90 (95% CI 0.88–0.92, $I^2 = 0\%$), una especificidad agrupada de 0.13 (95% CI 0.11–0.15, $I^2 = 93.1\%$), un valor de LR+ de 1.04 (95% CI 0.96–1.13), un valor de LR- de 0.87 (95% CI 0.47–1.61). Para el test tPSA una sensibilidad agrupada de 0.89 (95% CI 0.87–0.9), $I^2 = 27.8\%$, una especificidad agrupada de 0.25 (95% CI 0.23–0.27), $I^2 = 96.9\%$, un valor de LR+ de 1.22 (95% CI 1.10–1.35), un valor de LR- de 0.47 (95% CI 0.34–0.65). Para el test %p2PSA una sensibilidad agrupada de 0.89 (95% CI 0.88–0.9), $I^2 = 11.7\%$, una especificidad agrupada de 0.32 (95% CI 0.3–0.34), $I^2 = 86.8\%$, un valor de LR+ de 1.35 (95% CI 1.24–1.46), un valor de LR- de 0.34 (95% CI 0.27–0.43). Para el test fPSA una sensibilidad agrupada de 0.92 (95% CI 0.9–0.93), $I^2 = 55.5\%$, una especificidad agrupada de 0.08 (95% CI 0.07–0.10), $I^2 = 92.9\%$, un valor de LR+ de 1.01 (95% CI 0.96–1.06), un valor de LR- de 0.98 (95% CI 0.60–1.60). Para el test %fPSA una sensibilidad agrupada de 0.89 (95% CI 0.88–0.9), $I^2 = 6.8\%$, una especificidad agrupada de 0.22 (95% CI 0.20–0.24), $I^2 = 89.3\%$, un valor de LR+ de 1.15 (95% CI 1.09–1.22), un valor de LR- de 0.49 (95% CI 0.39–0.60). Para el test PHI una sensibilidad agrupada de 0.90 (95% CI 0.89–0.91), $I^2 = 0\%$, una especificidad agrupada de 0.31 (95% CI 0.29–0.33), $I^2 = 89.8\%$, un valor de LR+ de 1.35 (95% CI 1.25–1.46), un valor de LR- de 0.34 (95% CI 0.29–0.41). Dentro de la revisión, los valores predictivo positivo agrupado (VPP), predictivo negativo agrupado (VPN) y DOR no fueron reportados para ninguno de los test.

MRI multiparamétrica con evaluación de PI-RADS

Se incluyó una revisión sistemática con metaanálisis publicada en el año 2021 (4), con el objetivo de investigar el impacto de diferentes umbrales de categoría PI-RADS en la precisión de la prueba de diagnóstico de mpMRI para la detección de PC, el objetivo secundario fue evaluar la prevalencia de PC notificada dentro de cada categoría de PI-RADS. En total, se incluyeron 26 estudios realizados con pacientes hombres con sospecha de CP, sin tratamiento previo con o sin biopsia de próstata previa, $PSA \geq 4.1$ ng / mL.

Como patrón de oro se utilizó la biopsia de próstata o las muestras de prostatectomía. La certeza metodológica de los estudios primarios no fue evaluada. En cuanto a los resultados, la MRI con PI-RADS fue clasificada en tres grupos: Grupo de “prueba positiva” donde PI-RADS 3 se trata como un resultado de mpMRI positivo para PC clínicamente significativo; grupo de “prueba negativa” donde PI-RADS 3 se trata como un resultado mpMRI negativo; grupo de “prueba excluida” donde las lesiones de PI-RADS 3 están completamente excluidas del análisis de precisión diagnóstica; Para el grupo de “prueba positiva” se reportó una sensibilidad agrupada de 96% (95% CI 92-98) y una especificidad agrupada de 33% (95% CI 23-44); para el grupo de “prueba negativa” se reportó una sensibilidad agrupada de 82% (95% CI 75-87) y una especificidad agrupada de 71% (95% CI 62-79); Para el grupo de “prueba excluida” se reportó una sensibilidad agrupada de 95% (95% CI 91-97) y una especificidad agrupada de 52% (95% CI 37-66). Los valores predictivo positivo agrupado (VPP), predictivo negativo agrupado (VPN), LR+, LR- y DOR no fueron reportados.

BALANCE RIESGO BENEFICIO: Los expertos consideran que el beneficio del seguimiento, y la resonancia magnética de próstata exceden los beneficios a los posibles riesgos. En el caso de una segunda biopsia los efectos secundarios pueden ser mayores por lo que se indica en casos específicos de pacientes con niveles de antígeno prostático persistentemente alterados, tacto rectal anormal, primera biopsia negativa, y sin posibilidad de resonancia magnética de próstata (RM) por acceso o por contraindicación.

USO DE RECURSOS: El panel reitera la importancia de que los profesionales de la salud que realicen el diagnóstico de los pacientes con cáncer de próstata tengan capacitación adecuada. Se considera que las intervenciones están cubiertas por la normatividad nacional.

VALORES Y PREFERENCIAS DE PACIENTES: En el estudio cualitativo diseñado para la guía se reporta que la información de los entrevistados sobre el cáncer de próstata es limitada, aunque se tiene presente que está relacionada con la edad y su afectación, con la vida sexual. Se identifican algunos síntomas conexos con dificultades urinarias, pero en general, los síntomas poco específicos y la falta de información clara hacen que el individuo no busque ayuda, lo cual podría retardar el diagnóstico y aumentar la gravedad. Cuando se explora la información sobre las formas de detectar cáncer de próstata como actividades de tamizaje, se evidencia una brecha generacional en el discurso, encontrando que los jóvenes manifiestan estar más dispuestos a realizarse los exámenes (el tacto rectal específicamente), que los hombres mayores. Sin embargo, una vez se tienen síntomas, la actitud hacia el tacto rectal cambia.

APLICABILIDAD E IMPACTO EN LA EQUIDAD El panel de expertos considera que todos los miembros del personal de salud pueden aceptar las recomendaciones dado que corresponde al diagnóstico adecuado de la patología. De forma general el panel considera que las recomendaciones deben ser implementadas con el apoyo de los actores del sector salud porque son claves para el manejo oportuno del cáncer de próstata y están cubiertos por las políticas nacionales. Los expertos consideran que las recomendaciones pueden tener un impacto en la equidad, dado que la RM no está disponible en todo el país.

Referencias bibliográficas

1. Drost FJH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, Schoots IG. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 4. Art. No.: CD012663.DOI: 10.1002/14651858.CD012663.pub2.
2. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, Bawor M, Banfield L, Profetto J. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Fam Med. 2018 Mar;16(2):149-154. doi: 10.1370/afm.2205.
3. Rodríguez SVM, García-Perdomo HA. Diagnostic accuracy of prostate cancer antigen 3 (PCA3) prior to first prostate biopsy: A systematic review and meta-analysis. Can Urol Assoc J. 2020 May;14(5):E214-E219. doi: 10.5489/cuaj.6008.
4. Pecoraro V, Roli L, Plebani M, Trenti T. Clinical utility of the (-2)proPSA and evaluation of the evidence: a systematic review. Clin Chem Lab Med. 2016 Jul 1;54(7):1123-32. doi: 10.1515/cclm-2015-0876.
5. Wadera A, Alabousi M, Pozdnyakov A, Kashif Al-Ghita M, Jafri A, McInnes MD, Schieda N, van der Pol CB, Salameh JP, Samoilov L, Gusenbauer K, Alabousi A. Impact of PI-RADS Category 3 lesions on the diagnostic accuracy of MRI for detecting prostate cancer and the prevalence of prostate cancer within each PI-RADS category: A systematic review and meta-analysis. Br J Radiol. 2021 Feb 1;94(1118):20191050. doi: 10.1259/bjr.20191050.

Pregunta 2: En hombres con cáncer de próstata clínicamente localizado en quienes el tratamiento tiene intención curativa, ¿ayudan las imágenes radiológicas a escoger el tipo de tratamiento?

POBLACIÓN	INTERVENCIONES	DESENLACES
Hombres con cáncer de próstata localizado	• Resonancia magnética abdominopélvica o de próstata • Tomografía axial computarizada abdomino pélvica • Gammagrafía ósea (corporal total) • MRI (repetida) • PET-CT (PSMA, Glucosa)	• Características operativas (Sensibilidad, Especificidad, VPP/VPN, LR+/-, DOR) • Mortalidad asociada con un inadecuado diagnóstico o mala clasificación • Supervivencia global

No	Recomendación actualizada 2022
6	Se recomienda no usar imágenes diagnósticas adicionales en pacientes adecuadamente estadificados para la orientación del tratamiento con intención curativa de pacientes con cáncer de próstata localizado Recomendación fuerte en contra. Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○

Evidencia de la guía 2013

La evidencia que responde esta pregunta comprende los estudios incluidos en una guía seleccionada de referencia y adicionalmente dos revisiones sistemáticas y seis estudios de pruebas diagnósticas. Estos estudios muestran el rendimiento de las diferentes técnicas evaluadas (resonancia magnética RM, tomografía computarizada TC, gammagrafía ósea GO, PET-CT). No se encontraron estudios que evaluaran la capacidad para modificar la conducta clínica a partir de las imágenes diagnósticas incluidas en la revisión (1).

Resonancia Magnética (RM): Un meta-análisis (2), muestra que la RM no es una herramienta útil para la detección de compromiso ganglionar debido a su bajo rendimiento diagnóstico y concluyendo que la probabilidad posprueba de un resultado positivo es bajo, por lo cual no debería utilizarse para la detección de compromiso ganglionar en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, puesto que puede tergiversar el estado real del paciente en relación con la metástasis en ganglios linfáticos y desviar las estrategias terapéuticas que se ofrecen al paciente. Este estudio incluyó 10 estudios que evaluaron el rendimiento diagnóstico de la RM.

En otra revisión sistemática incluida en la guía de referencia (3), se observó que la RM con medio de contraste tiene un rendimiento aceptable (AUC ROC 0.7) para el diagnóstico de compromiso extraprostático (ECC e IVS), mientras que la resonancia con antena endorectal

tiene un AUC ROC de 0.58 para la detección de IVS. Los estudios observacionales incluidos en la guía NICE muestran evidencia contradictoria, esto debido principalmente a los diferentes tamaños de muestra, que en algunos estudios son muy pequeños. En los estudios de pruebas diagnósticas con más de 100 pacientes se encuentra que la resonancia magnética es una herramienta que con altos valores de especificidad detecta extensión extracapsular (EEC) e invasión de las vesículas seminales (IVS) en pacientes con cáncer de próstata y alto riesgo de enfermedad extraprostática. Sin embargo en algunos estudios se observan valores bajos de sensibilidad. La magnitud de la exactitud de esta prueba para la detección de enfermedad extraprostática varía de acuerdo con las características de la resonancia magnética (tipo de antena, tipo de imagen) y de los estudios (tamaño de muestra, tipo de estudio, experiencia de los radiólogos), lo cual debe tenerse en cuenta para la interpretación de los resultados.

Tomografía Computarizada (TC): El meta-análisis (2) incluido en esta revisión muestra que al igual que la RM, la TC tiene baja exactitud diagnóstica para la detección de compromiso ganglionar en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado (en este estudio se incluyeron 18 artículos de estudios que evaluaron el rendimiento diagnóstico de la TC); este resultado es similar al presentado en la revisión de Abuzallouf (4), también incluida en la guía NICE, en la cual se reportan valores sensibilidad y especificidad de 16% y 99.9% respectivamente.

PET-CT: Se incluyeron 1 revisión sistemática y 2 estudios de pruebas diagnósticas que evaluaron esta intervención. En la revisión sistemática de Bauman (5), se observan resultados contradictorios sobre el uso de PET/CT 18 F-FCH para el estadiaje inicial de pacientes con cáncer de próstata, esto debido al tamaño de muestra de los estudios incluidos; es de resaltar que en el estudio con mayor número de pacientes (n=130), los resultados favorecen el uso de esta tecnología para la detección de metástasis ósea. Con respecto al diagnóstico de compromiso ganglionar, dos estudios evaluaron el rendimiento diagnóstico de la PET-CT [C] colina versus la RM. Contractor concluye que a pesar de que los valores de sensibilidad y especificidad son mayores en la PET-CT [11C] colina que para la RM, no hay diferencias estadísticamente significativas entre las técnicas evaluadas, lo cual es explicado por el pequeño número de pacientes incluidos (n=26) (6). En el estudio de Budiharto T et. al. se observan valores bajos de sensibilidad en las dos pruebas a pesar de que los valores de especificidad son buenos (7).

Actualización 2022

MRI (Resonancia magnética)

Seis revisiones sistemáticas con metaanálisis evaluaron el rendimiento operativo de la medición de la MRI sin especificación, mpMRI o MRI-TB para la predicción de la progresión histológica en la biopsia confirmatoria de los pacientes clasificados como bajo/muy bajo riesgo y manejo con vigilancia activa. El estándar de referencia consistió en los resultados histopatológicos de la biopsia confirmatoria. Como desenlaces, las revisiones reportaron sensibilidad, especificidad,

razones de verosimilitud positiva (LR+) y negativa (LR-) y área bajo la curva ROC para la progresión de la enfermedad.

Resonancia magnética: En el estudio realizado por Guo y cols (2) (AMSTAR 2: Muy bajo) se encontró que el uso de la resonancia magnética sin ninguna especificación en pacientes con muy bajo riesgo tiene un pobre desempeño para confirmar (LR+: 3.1 IC95% 1.6 a 6) o descartar (LR- 0.4; IC95% 0.23 a 0.70) la progresión histopatológica. Al comparar la capacidad de discriminación de la prueba mediante la medición del área bajo la curva, los autores encontraron que la resonancia tiene una buena capacidad de discriminación de la progresión histológica (HSROC 0.79 (95% CI, 0.76–0.83)). Los autores de la revisión realizaron un análisis por subgrupos y un modelo de meta regresión para la detección de potenciales fuentes de heterogeneidad, evaluando como potenciales factores: el riesgo del paciente, el año de publicación, el país de realización, el tipo de resonancia, y la biopsia dirigida. Solo se encontraron diferencias entre el uso de antena endorrectales con un mejor rendimiento para confirmar (LR+ 3.8 IC95% 1.44 a 97; LR-: 0.32 IC95% 0.75 a 0.03), en comparación el no uso de antena endorrectal que tiene un pobre rendimiento (LR+: 1.06 IC95% 0.2 a 99; LR- 0.94 IC95% 4.5 a 0.01). En los casos de la comparación entre pacientes con riesgo muy bajo (LR+: 3.85 IC95% 0.5-91; LR- 0.53; IC 95% 1.25-0.09) y pacientes con clasificación diferente a muy bajo riesgo (LR+ 2.4 IC 95% 0.91-99 y LR- 0.33 IC95% 1.12-0.01) no hubo diferencias (p:0.86). La certeza de la evidencia es muy baja debido a limitaciones en la consistencia (heterogeneidad) y precisión (intervalos de confianza muy amplios).

Mp-MRI: Se encontraron dos revisiones sistemáticas con metaanálisis:

En el estudio realizado por Cantinello y cols (3) (AMSTAR 2: Muy bajo) se encontró que la resonancia magnética multiparamétrica de 1.5T en pacientes con bajo/muy bajo riesgo tiene un pobre desempeño para confirmar (LR+: 2.5 IC95% 0.4 a 12,57) o descartar (LR- 0.52; IC95% 1.7 a 0.12) la progresión histopatológica, con una buena capacidad de discriminación de la medición del compromiso extracapsular (HSROC 0.83 (95% CI, 0.79–0.86)). El rendimiento mejora cuando se utilizan 3.0T para confirmar (LR+: 3.0 IC95% 1.3 a 6.2) o descartar (LR- 0.26; IC95% 0.77 a 0.08) la progresión histopatológica, pero no es adecuado. La prueba tiene una buena capacidad de discriminación de la medición de la progresión histológica (HSROC 0.83 (95% CI, 0.79–0.86)). La certeza de la evidencia es muy baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgo (selección de pacientes), la consistencia (heterogeneidad) y precisión (intervalos de confianza muy amplios).

La revisión realizada por Hettiarachchi (4) (AMSTAR 2: Muy Bajo) evaluó el rendimiento operativo de la mp-MRI para la progresión de la enfermedad en hombres en vigilancia activa por cáncer de próstata. Como resultados, los autores de la revisión encontraron que el uso de la resonancia magnética tiene un pobre desempeño para confirmar (LR+: 2.7 IC95% 1 a 8.22) o descartar (LR- 0,5; IC95% 1.0 a 0.28) la presencia de compromiso extracapsular. Al comparar la capacidad de discriminación de la prueba mediante la medición del área bajo la curva, los autores encontraron que la resonancia tiene una mediana capacidad de discriminación de la medición del compromiso extracapsular (HSROC 0.71 (95% CI, 0.67–0.75)). La certeza

de la evidencia es muy baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos, la consistencia (heterogeneidad) y la precisión.

BALANCE RIESGO BENEFICIO: Los expertos consideran que existe un mayor beneficio que riesgo al no recomendar las pruebas diagnósticas adicionales para orientar el tratamiento.

USO DE RECURSOS: El panel considera que puede existir un ahorro en los recursos dado que no se realizarán imágenes diagnósticas innecesarias que puedan retrasar el inicio del tratamiento.

VALORES Y PREFERENCIAS DE PACIENTES: En el estudio cualitativo diseñado para la guía se reporta que los pacientes, es fundamental tener un conocimiento apropiado de las formas de diagnóstico de la enfermedad y de su significado. La comunicación debe ser efectiva cuando se tiene un resultado por encima de los valores esperados. También se requiere que se indiquen claramente los trámites administrativos a seguir que pueden no ser conocidos por el paciente en su tránsito hacia una evaluación integral de un PSA elevado. Se destaca que existen necesidades de comunicación amplia, ya que una de las principales barreras que les impiden hacerse examinar la próstata es la falta de información clara y suficiente, además de factores relacionados con el nivel educativo, las creencias de tipo personal.

APLICABILIDAD E IMPACTO EN LA EQUIDAD El panel de expertos considera que todos los miembros del personal de salud pueden aceptar las recomendaciones dado que corresponde al diagnóstico adecuado de la patología.

Referencias bibliográficas

1. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic reviews*. 2016;5(1):1–10.
2. Guo R, Cai L, Fan Y, Jin J, Zhou L, Zhang K. Magnetic resonance imaging on disease reclassification among active surveillance candidates with low-risk prostate cancer: a diagnostic meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2015;18(3):221–8.
3. Cantiello F, Russo GI, Kaufmann S, Cacciamani G, Crocero F, Ferro M, et al. Role of multiparametric magnetic resonance imaging for patients under active surveillance for prostate cancer: a systematic review with diagnostic meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2019;22(2):206–20.
4. Hettiarachchi D, Geraghty R, Rice P, Sachdeva A, Nambiar A, Johnson M, et al. Can the Use of Serial Multiparametric Magnetic Resonance Imaging During Active Surveillance of Prostate Cancer Avoid the Need for Prostate Biopsies?—A Systematic Diagnostic Test Accuracy Review. *Eur Urol Oncol*. 2020;21:21.
5. Xue W, Huang Y, Li T, Tan P, Liu L, Yang L, et al. Magnetic resonance imaging-guided targeted biopsy in risk classification among patients on active surveillance: A diagnostic meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(26):e16122.
6. Baccaglini W, Gline FA, Pazeto CL, Medina LG, Korkes F, Bernardo WM, et al. Accuracy of MRI-guided Versus Systematic Prostate Biopsy in Patients Under Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2020;2:02.
7. Schoots IG, Nieboer D, Giganti F, Moore CM, Bangma CH, Roobol MJ. Is magnetic resonance imaging-targeted biopsy a useful addition to systematic confirmatory biopsy in men on active surveillance for low-risk prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. 2018;122(6):946–58.

Pregunta 3: ¿Cuál es la utilidad de las imágenes para la estadificación de los pacientes con cáncer de próstata?

POBLACIÓN	INTERVENCIONES	DESENLACES
Hombres con cáncer de próstata localizado	• Resonancia magnética abdominopélvica o de próstata • Tomografía axial computarizada abdomino pélvica • Gammagrafía ósea (corporal total) • Radiografía de tórax • MRI (repetida) • PET-CT (PSMA, Glucosa)	• Características operativas (Sensibilidad, Especificidad, VPP/VPN, LR+/-, DOR) • Mortalidad asociada con un inadecuado diagnóstico o mala clasificación • Supervivencia global

No	Recomendación actualizada 2022
7	Se recomienda no usar imágenes de extensión en pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo. Recomendación fuerte en contra. Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○
8	Se recomienda usar gammagrafía ósea e imágenes de tejidos blandos abdominales (de acuerdo a disponibilidad) como estudio de extensión en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata de riesgo intermedio y criterios de desfavorabilidad. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○
9	En pacientes de alto riesgo, se recomienda realizar la estadificación con PET-PSMA. En caso de no disponibilidad/oportunidad, se recomienda gammagrafía ósea e imágenes convencionales de tejidos blandos. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○

Actualización 2022

1. Pacientes de bajo riesgo

1.a) Preguntas de recomendación: ¿Debería usarse MRI-TB (Biopsia guiada por resonancia magnética)/ mpMRI para la valoración de compromiso extracapsular sumado a la biopsia en pacientes con diagnóstico inicial/vigilancia activa de CA de próstata?

Población	Pacientes con diagnóstico inicial de CA de próstata
Intervención	MRI-TB (Biopsia guiada por resonancia magnética)/mpMRI
Comparador	Biopsia sin intervención
Desenlaces	S/E; AUC Detección extraprostática de compromiso extracapsular; (Estadificación local), Mortalidad

Resumen narrativo de la evidencia

MRI-TB (Biopsia guiada por resonancia magnética):

En la revisión realizada por Xue y col (AMSTAR 2: Muy bajo) se encuentra que el uso de MRI-TB tiene un desempeño pobre para confirmar (LR+: 4.90 IC95% 3.5-6.86) y descartar (LR- 0.43; IC95% 0.31 a 0.60) avance de la enfermedad. Al comparar la capacidad de discriminación de la prueba mediante la medición del área bajo la curva, los autores encontraron que la MRI-TB tiene una buena capacidad de discriminación de la medición del compromiso extracapsular (HSROC 0.86). Los autores de la revisión realizaron un análisis por subgrupos y un modelo de meta regresión para la detección de potenciales fuentes de heterogeneidad, sin embargo no encontraron factores que afectaran el desempeño. La certeza de la evidencia es baja/muy baja debido a limitaciones en la consistencia (heterogeneidad), la precisión y la aplicabilidad de la población objeto (1).

En el caso de la revisión realizada por Baccaglini (AMSTAR 2: Bajo) buscaba determinar el rendimiento operativo de la estadificación a cáncer de próstata clínicamente significativo por MRI-TB versus biopsia sistemática en pacientes en tratamiento con vigilancia activa. Como resultados, los autores de la revisión solo calcularon la sensibilidad y asumieron la especificidad en 1, lo que no permite calcular de manera adecuada los LR por este supuesto. La sensibilidad de la MRI-TB fue de 0.79 (0.79 (95% CI: 0.74 a 0.83) y de la biopsia sistemática 0.68 (95% CI: 0.63 a 0.74), con un AUC de 0.99 y 0.92 respectivamente lo cual indica un buen nivel discriminatorio para ambas pruebas. La certeza de la evidencia es baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos, la consistencia (heterogeneidad) y la aplicabilidad de la población objeto (2).

La revisión realizada por Schoots y cols (AMSTAR 2: Muy bajo) evaluó el valor adicional de la MRI y la MRI-TB para confirmar las biopsias sistemáticas en la identificación de cáncer de próstata de alto riesgo en hombres con bajo riesgo en la biopsia por ultrasonografía transrectal y la vigilancia activa en el manejo con pacientes con cáncer de próstata. Los informes incluyeron pacientes en vigilancia activa (n = 1 159) con estadificación (Gleason ≥ 3

+ 4) en el 27% (95% IC 22–34 %) en el momento de realización del enfoque combinado de MRI-TB y biopsias sistemáticas confirmatorias. La MRI-TB sin biopsia sistemática no habría re-estadificado el 10 % de los pacientes (95 % IC 8–14 %). El 35% (95 % IC 27–43 %) de los pacientes con una MRI positiva fueron re-estadificados en comparación con el 12 % (95 %IC 8–18%) con una MRI negativa (RR 2,77, 95 % IC 1,76–4.38). La resonancia magnética y, posteriormente, las biopsias dirigidas por resonancia magnética mejoraron la estadificación en un número significativo de hombres con cáncer de próstata de bajo riesgo en vigilancia activa, no detectado por biopsias guiadas por ecografía. La certeza de la evidencia es baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión (3).

Resonancia magnética para la evaluación de la extensión extracapsular extra prostática en pacientes con cáncer de próstata

Cuatro revisiones sistemáticas con metaanálisis evaluaron el rendimiento operativo de la medición de la MRI sin especificación y MRI con antena endorectal para la evaluación de la extensión extracapsular en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente localizado. El estándar de referencia consistió en los resultados histopatológicos referentes al compromiso extra prostático luego de la prostatectomía radical. Como desenlaces, las revisiones reportaron sensibilidad, especificidad, razones de verosimilitud positiva (LR+) y negativa (LR-) y área bajo la curva ROC para la progresión de la enfermedad.

RMI sin especificación:

La revisión realizada por Kim y cols (AMSTAR 2: Muy bajo) evaluó el rendimiento operativo de la medición de la longitud de la capsula tumoral mediante resonancia magnética sin otra especificación para la detección extensión extra prostática de compromiso extracapsular en pacientes con cáncer de próstata estadio patológico T2a a T3c y rango de medias de PSA entre 7.8 a 11.3 ng/ml. Como resultados, los autores de la revisión encontraron que el uso de la resonancia magnética tiene un pobre desempeño para confirmar (LR+: 2.04 IC95% 1.8 a 3.2) o descartar (LR- 0.47; IC95% 0.54 a 0.31) la presencia de compromiso extracapsular; al comparar la capacidad de discriminación de la prueba mediante la medición del área bajo la curva, los autores encontraron que la resonancia tiene una buena capacidad de discriminación de la medición del compromiso extracapsular (HSROC 0.81 IC95% 0.77 a 0.84). Los autores de la revisión realizaron un análisis por subgrupos y un modelo de meta regresión para la detección de potenciales fuentes de heterogeneidad, encontrando como potenciales factores que afectan el desempeño: la prevalencia de un puntaje Gleason alto en la biopsia, la experiencia del quien realiza la lectura de la resonancia y el uso de antenas endorectales, siendo éste un factor de relevancia, dado que el no uso de las antenas endorectales tiene peor capacidad para confirmar o descartar la presencia de compromiso extracapsular (LR+ 1.95 IC95% 1.35 a 3.08; LR-: 0.44 IC95% 0.67 a 0.31), en comparación del uso de antena endorectal (LR+: 3.08 IC95% 2.77 a 2.08; LR- 0.31 IC95% 0.24 a 0.34). La certeza de la evidencia es baja debido a limitaciones en la consistencia (heterogeneidad) y la aplicabilidad de la población objeto (4).

La revisión sistemática y realizada por Rooij y cols (AMSTAR 2: Muy bajo) evaluó el rendimiento de la resonancia magnética para la estadificación local del cáncer de próstata en estadio T3a, T3b y T3 en general y explorar la influencia de diferentes protocolos de imágenes. Como resultados, los autores de la revisión encontraron que el uso de la resonancia magnética tiene un desempeño moderado para confirmar (LR+: 5.08 IC95% 3.6 a 8.3) o descartar (LR- 0.44; IC95% 0.54 a 0.27) para la clasificación T3, moderado para confirmar (LR+: 6.33 IC95% 4.08 a 9.14) o descartar (LR- 0.47; IC95% 0.57 a 0.38) T3a y excelente para confirmar (LR+: 14.5 IC95% 9.4 a 22.6) malo para descartar (LR- 0.43; IC95% 0.55 a 0.32) T3b. La certeza de la evidencia es baja/moderada debido a limitaciones en el riesgo de sesgos y la aplicabilidad de la población objeto (5).

2. Pacientes de riesgo intermedio y alto

2.a) Preguntas: ¿Debería usarse MRI con una antena endorectal (EC) o body-array (BAC) o pelvic phased-array coil (PAC) en pacientes con CA de próstata en el estadio T3 (T3a, T3b y T3a+b)?

Población	Pacientes con CA de próstata en el estadio T3 (T3a, T3b y T3a+b)
Intervención	MRI con una antena endorectal (EC) o body-array (BAC) o pelvic phased-array coil (PAC)
Comparador	MRI (coil endo-rectal)
Desenlaces	S/E; AUC (Estadificación local) , re-estadificar o estadificar; Mortalidad

Resumen narrativo de la evidencia

MRI con antena endorrectal - estadio T3:

La revisión sistemática realizada por Tirumani y cols (AMSTAR 2: Bajo) comparó el rendimiento diagnóstico de la MRI con una antena endorectal (EC) o body-array (BAC) o pelvic phased-array coil (PAC) en el estadio T3 (T3a, T3b y T3a+b) de cáncer de próstata. La prueba índice consistió en el uso de MRI con EC, BAC o PAC y como estándar de referencia los resultados histopatológicos luego de la prostatectomía radical. Como resultados, los autores de la revisión encontraron que el uso de la resonancia magnética con EC tiene un pobre rendimiento para confirmar (LR+: 3.53 IC95% 1.34 a 0.75) o descartar (LR- 0.55; IC95% 0.89 a 0.25) la presencia de compromiso extracapsular en comparación con el uso de MRI con BAC/PAC (LR+ 6.8; IC95% 0.42-68 y LR- 0.69 IC95% 1.2-0.32) para el estadio T3a. Al comparar la capacidad de discriminación de las pruebas fue mejor EC (HSROC 0.83 (IC 95% 0.80-0.86)) en comparación con BAC/PAC (0.79 (IC 95% 0.76-0.83) para la detección del estadio T3a. En el caso del estadio T3b, la RMI con EC tuvo un moderado rendimiento para detectar (LR+

6.5 IC95% 2.21-18) o descartar (LR- 0.52 IC 95% 0.80-0,29) en comparación con la RMI con BAC/PAC para detectar (LR+ 7.5 IC 95% 2,41-21) o descartar (LR- 0.58 IC 95% 0.80-0,38). La capacidad de discriminación fue mejor para BAC/PAC (HSROC 0.901) en comparación con EC (HSROC 0,645). La certeza de la evidencia es muy baja debido a limitaciones la consistencia (heterogeneidad), la aplicabilidad de la población objeto y la precisión (6).

La revisión sistemática realizada por Zhang y cols (AMSTAR 2: Bajo) evaluó el rendimiento operativo de la mpMRI para la detección de extensión extracapsular en pacientes con cáncer de próstata. Como resultados, los autores de la revisión encontraron que el uso de la resonancia magnética tiene un pobre desempeño para confirmar (LR+: 4.2 IC95% 2.3 a 7.3) o descartar (LR- 0.51; IC95% 0.69 a 0.37) la presencia de compromiso extracapsular; al comparar la capacidad de discriminación de la prueba mediante la medición del área bajo la curva, los autores encontraron que la resonancia tiene una buena capacidad de discriminación de la medición del compromiso extracapsular (HSROC 0.83 IC95% 0.79 a 0.91). Los autores de la revisión realizaron un análisis por subgrupos para la detección de potenciales fuentes de heterogeneidad, sin encontrar factores potenciales que afectaran su desempeño. La certeza de la evidencia es baja/muy baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos, la consistencia (heterogeneidad), la aplicabilidad de la población objeto y la precisión (7).

2.b) Pregunta: *¿Debería usarse resonancia magnética o PSMA PET o PET/CT para la detección extensión extra prostática de compromiso extracapsular en pacientes con cáncer de próstata estadio patológico T2a a T3c y rango de medias de PSA entre 7.8 a 11.3 ng/ml (riesgo intermedio a alto)?*

Población	Pacientes con cáncer de próstata estadio patológico T2a a T3c y rango de medias de PSA entre 7.8 a 11.3 ng/ml (riesgo intermedio a alto)
Intervención	PSMA PET o PET/CT
Comparador	RMI
Desenlaces	S/E; AUC; Detección extraprostática de compromiso extracapsular; Mortalidad

Resumen narrativo de la evidencia

La revisión sistemática realizada por Wu (AMSTAR 2: Bajo) evaluó el rendimiento operativo la 68Ga-PSMA PET y MRI para la estadificación de metástasis de ganglios linfáticos en cáncer de próstata. Como resultados, los autores de la revisión encontraron que el uso MRI tiene un pobre desempeño para confirmar (LR+: 4.9 IC95% 3.1 a 7.6) y para descartar (LR- 0.65; IC95% 0.51 a 0.83) la presencia de compromiso metastásico ganglionar. La prueba tuvo una buena capacidad de discriminación de la medición del compromiso extracapsular (HSROC 0.82). El análisis de meta regresión encontró que la heterogeneidad puede provenir de la fuente del

campo electico utilizado en 1.5T o 3.0 T sin diferencias estadísticamente significativas en el análisis por subgrupos. La certeza de la evidencia es muy baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos, la consistencia (heterogeneidad), la aplicabilidad de la población objeto y la precisión (8).

2.c) Pregunta: *¿Debería usarse PSMA-PET/CT, colina-PET/CT, NaF PET/CT, MRI en lugar de gammagrafía ósea para detectar metástasis óseas en los pacientes con cáncer de próstata para estadificación o Re estadificación?*

Población	Pacientes con cáncer de próstata riesgo intermedio/alto
Intervención	PSMA-PET/CT, colina-PET/CT, NaF PET/CT, MRI
Comparador	Gammagrafía ósea
Desenlaces	S/E; AUC para detectar metástasis, re-estadificar o estadificar; Mortalidad

PSMA-PET/CT para diagnosticar metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata

Resumen narrativo de la evidencia

Cuatro revisiones sistemáticas con metaanálisis evaluaron el rendimiento operativo la evaluación de metástasis óseas con gammagrafía, 18F-NaF, colina y 68Ga-PSMA PET/CT. Los autores establecieron como estándar de referencia elementos clínicos, bioquímicos de imagen e histopatología en si estaba disponible. Como desenlaces, las revisiones reportaron sensibilidad, especificidad, razones de verosimilitud positiva (LR+) y negativa (LR-) y área bajo la curva ROC para la detección de metástasis óseas.

El metaanálisis realizado por Zhou y cols (AMSTAR 2: Muy Bajo) comparo el rendimiento operativo de la PSMA-PET/CT, colina-PET/CT, NaF PET/CT, MRI y gammagrafía ósea para detectar metástasis óseas en los pacientes con cáncer de próstata. En este apartado se analizará el rendimiento operativo de la Gammagrafía ósea sin especificar si se realizaba para estadificación o Re estadificación. Como resultados, los autores de la revisión encontraron que el uso de Gammagrafía ósea tiene un excelente desempeño para confirmar (LR+: 17.2 IC95% 5.8 a 46) o descartar (LR- 0.05; IC95% 0.17 a 0.02) la presencia metástasis óseas; al comparar la capacidad de discriminación de la prueba mediante la medición del área bajo la curva, los autores encontraron que la Gammagrafía ósea tiene una buena capacidad de discriminación de la medición de las metástasis óseas (HSROC 0.95 IC95% 0.93 a 0.97). La certeza de la evidencia es muy baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos, la consistencia (heterogeneidad), la aplicabilidad de la población objeto y la precisión (9).

El metaanálisis realizado por Zhou y cols (AMSTAR 2: Críticamente Bajo) comparó el rendimiento operativo de la PSMA-PET/CT, colina-PET/CT, NaF PET/CT, MRI y gammagrafía ósea para detectar metástasis óseas en los pacientes con cáncer de próstata. En este apartado se analizará el rendimiento operativo de la MRI sin especificar si se realizaba para estadificación o Re estadificación. Como resultados, los autores de la revisión encontraron que el uso de MRI tiene un excelente desempeño para confirmar (LR+: 22.75 IC95% 8.6 a 49) o descartar (LR- 0.09; IC95% 0.33 a 0.02) la presencia metástasis óseas. Los autores encontraron que la MRI tiene una excelente capacidad de discriminación de la medición de las metástasis óseas (HSROC 0.98 IC95% 0.96 a 0.99). La certeza de la evidencia es moderada debido a limitaciones en el riesgo de sesgos. (La tabla GRADE esta adjunta con los estudios de PET/CT) (9).

Choline-PET/CT para diagnosticar metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata

Resumen narrativo de la evidencia

El metaanálisis realizado por Guo y cols (AMSTAR 2: Muy Bajo) evaluó el rendimiento operativo de la medición PET/CT con colina para la detección de metástasis óseas en los pacientes con cáncer de próstata en fase de estadificación y re estadificación. La prueba índice consistió en el uso de PET/CT con 11C/18 F, 11C y 18F colina la combinación de los resultados histopatológicos, o la clínica o la imagen del seguimiento. Como resultados, los autores de la revisión encontraron que colina-PET/CT tiene un excelente desempeño para confirmar (LR+: 44,5 IC95% 16 a 94) o descartar (LR- 0.02; IC95% 0.06 a 0.01) la presencia de compromiso metástasis oseas; al comparar la capacidad de discriminación de la prueba mediante la medición del área bajo la curva, los autores encontraron que la resonancia tiene una buena capacidad de discriminación de la medición del compromiso extracapsular (HSROC 0.99 IC95% 0.97 a 0.99). Los autores de la revisión realizaron un análisis por subgrupos en el que encontraron que el uso del trazador 11C tiene un excelente desempeño (LR+ 44.3 IC95% 18.5 a 94; LR-: 0.02 IC95% 0.05 a 0.01) al igual que el trazador 18F Colina (LR+ 30 IC95% 5.06 a 94; LR-: 0.03 IC95% 0.19 a 0.01). Se realizó un modelo de meta regresión para la detección de potenciales fuentes de heterogeneidad, encontrando como potenciales factores que afectan el desempeño: el tipo de estudio, el tipo de trazador, la prueba de referencia, los criterios diagnósticos y objetivo clínico siendo éste último un factor de relevancia, dado que la utilización en estadificación tiene un desempeño excelente (LR+ 10.5 IC95% 5 a 100; LR-: 0.09 IC95% 0.2 a 0.01) que mejora cuando se el objetivo es la Re estadificación (LR+: 87 IC95% 26.6 a 94; LR- 0.01 IC95% 0.03 a 0.01). La certeza de la evidencia es baja/Moderada baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos, la consistencia (heterogeneidad), la aplicabilidad de la población objeto y la precisión (10).

18F-NaF-PET/CT para diagnosticar metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata

Resumen narrativo de la evidencia

La revisión realizada por Sheikhbahaei y cols (AMSTAR 2: muy Bajo) evaluó el rendimiento operativo de la 18F-NaF-PET/CT para la detección de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata y las comparo con otras técnicas de imagen en las mismas cohortes. Los pacientes incluidos fueron en estadificación inicial y re estadificación. Como resultados, los autores de la revisión encontraron que el uso de la resonancia magnética tiene un buen desempeño para confirmar (LR+: 9.8 IC95% 6.7 a 14.14) o descartar (LR-: 0.1; IC95% 0.14 a 0.07) la presencia metástasis óseas. Al comparar la capacidad de discriminación de la prueba mediante la medición del área bajo la curva, los autores encontraron que 18F-NaF-PET/CT tiene una buena capacidad de discriminación de la medición del compromiso extracapsular (HSROC 0.97 $\pm$ 0.01DS). Los autores de la revisión analizaron el rendimiento operativo encontrando en orden de mayor a menor rendimiento: WB-MRI incluyendo DWI1 (moderado LR+ 8,3 IC95% 4.25 a 16.5 LR-:0.12 IC95% 0.23 a 0.06), 99mTc-SPECT (+/- CT) (pobre LR+ 3.48 IC95% 1.98 a 6.26; LR-: 0.28 IC95% 0.28 a 0.51), 99mTc-BS (pobre LR+ 2.07 IC95% 1.42 a 3.45; LR-: 0.48 IC95% 0.70 a 0.28). La certeza de la evidencia es baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos, la consistencia (heterogeneidad) y la aplicabilidad de la población objeto (11).

El metaanálisis realizado por Zhou y cols (AMSTAR 2: Muy Bajo) comparo el rendimiento operativo de la PSMA-PET/CT, colina-PET/CT, NaF PET/CT, MRI y gammagrafía ósea para detectar metástasis óseas en los pacientes con cáncer de próstata. En este apartado se analizará el rendimiento operativo de la 18F-NaF PET/CT sin especificar si se realizaba para estadificación o Re estadificación. Como resultados, los autores de la revisión encontraron que el uso de 18F-NaF PET/CT tiene un excelente desempeño para confirmar (LR+: 32 IC95% 8.7 a 99) o descartar (LR-: 0.03; IC95% 0.11 a 0.01) la presencia metástasis óseas; al comparar la capacidad de discriminación de la prueba mediante la medición del área bajo la curva, los autores encontraron que la 18F-NaF PET/CT tiene una buena capacidad de discriminación de la medición de las metástasis óseas (HSROC 0.99 IC95% 0.98 a 1.0). La certeza de la evidencia es moderada debido a limitaciones en el riesgo de sesgos (9).

MRI para diagnosticar metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata

Resumen narrativo de la evidencia

Resonancia magnética para la evaluación de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata

La revisión realizada por Woo (AMSTAR 2: Criticamente Bajo) evaluó el rendimiento operativo de la MRI de más de 1.5T para la detección de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata. La prueba índice consistió en el uso de resonancia magnética, sin otra

especificación y los autores establecieron como estándar de referencia la combinación del resultado histopatológico o mejor valor comparador (BVC; combinación de imagen, clínica, estudios biológicos y al menos 6 meses de seguimiento). Como resultados, los autores de la revisión encontraron que el uso de la resonancia magnética tiene un desempeño excelente para confirmar (LR+: 24.25 IC95% 10 a 99) o descartar (LR- 0.003; IC95% 0.0079 a 0.00) la presencia de metástasis óseas; al comparar la capacidad de discriminación de la prueba mediante la medición del área bajo la curva, los autores encontraron que la resonancia tiene una excelente capacidad de discriminación de la presencia de metástasis óseas (HSROC 0.99 IC95% 0.98 a 1). Los autores de la revisión realizaron un análisis por subgrupos y un modelo de meta regresión para la detección de potenciales fuentes de heterogeneidad, encontrando como potenciales factores que afectan el desempeño: el escenario clínico, el estándar de referencia, la fuerza de los campos magnéticos utilizados, la cobertura corporal de la MRI, la secuencia utilizada, el grosor de los cortes y el número de planos de imagen, siendo éste un factor de relevancia, dado que el uso de más de 2 planos tiene una excelente capacidad para confirmar o descartar la presencia de metástasis óseas (LR+ 99 IC95% 49 a 99; LR-: 0.01 IC95% 0.02 a 0.01), en comparación con el uso de un solo plano (LR+: 17.4 IC95% 8 a 94; LR- 0.13 IC95% 0.22 a 0.06). La certeza de la evidencia es alta (12).

3.b) Pregunta: ¿Debería usarse colina-PET/CT 68-Ga PSMA y 18-F-colina PET/CT comparado con la resonancia magnética en la evaluación de metástasis de ganglios linfáticos en pacientes con cáncer de próstata para estadificación o Re estadificación?

Población	Pacientes con cáncer de próstata para estadificación o Re estadificación
Intervención	Colina-PET/CT, 68-Ga PSMA y 18-F-colina PET/CT
Comparador	Resonancia magnética
Desenlaces	S/E; AUC para detectar metástasis, re-estadificar o estadificar; Mortalidad

Ga-68 PSMA PET/CT para diagnosticar compromiso ganglionar en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de mediano-alto riesgo

Resumen narrativo de la evidencia

La revisión realizada por Von Eyben (AMSTAR 2: Bajo) evaluó el rendimiento operativo, la tasa de detección y los eventos adversos de 68Ga-PSMA PET/TC para la estadificación o re estadificación con la elevación del PSA después del tratamiento inicial. En este apartado se evaluarán los datos referentes a estadificación inicial. Los autores establecieron como estándar de referencia los resultados histopatológicos después de la biopsia o la cirugía. Como

resultados, los autores de la revisión encontraron que el uso de la resonancia magnética tiene un excelente desempeño para confirmar (LR+: 20.3 IC95% 3.13 a 72) o pero malo para descartar (LR- 0.4; IC95% 0.62 a 0.28) la presencia de metástasis de ganglios linfáticos pélvicos. La certeza de la evidencia es muy baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos, la consistencia (heterogeneidad), la aplicabilidad de la población objeto y la precisión (13).

La revisión sistemática realizada por Peng y cols (AMSTAR 2: Muy Bajo) evaluó el rendimiento operativo de 68Ga-PSMA PET/CT para la estadificación de nódulos linfáticos en pacientes con cáncer de próstata. Los autores establecieron como estándar de referencia los resultados histopatológicos de la biopsia patológica. Como resultados, los autores de la revisión encontraron que el uso de la 68-Ga-PSMA PET/CT tiene un excelente desempeño para confirmar (LR+: 14.2 IC95% 4.53 a 81) o pero malo para descartar (LR- 0.30; IC95% 0.47 a 0.19) el compromiso metastásico ganglionar. Al comparar la capacidad de discriminación de la prueba mediante la medición del área bajo la curva, los autores encontraron Ga-PSMA PET/CT tiene una excelente capacidad de discriminación para la detección de metástasis ganglionares (HSROC 0.97 IC95% 0.95–0.98). Los autores de la revisión realizaron un análisis por subgrupos y un modelo de meta regresión para la detección de potenciales fuentes de heterogeneidad, encontrando como potenciales factores que afectan el desempeño: el diseño del estudio, la selección y descripción de la prueba de referencia, la prueba índice y las características del paciente, sin encontrar factores que afecten la sensibilidad o especificidad. La certeza de la evidencia es muy baja debido a limitaciones en la consistencia (heterogeneidad), la aplicabilidad de la población objeto y la precisión (14).

La revisión sistemática realizada por Tu y cols (AMSTAR 2: Bajo) evaluó el rendimiento operativo de la 68-Ga-PSMA PET/CT para la estadificación del nodo linfático preoperatorio utilizando resultados histopatológicos de la disección de nodo pélvico como estándar de referencia en pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio/alto. Como resultados, los autores de la revisión encontraron que el uso de la 68-Ga-PSMA PET/CT tiene un buen desempeño para confirmar (LR+: 9 IC95% 3.8 a 19.5) pero malo descartar (LR- 0.39; IC95% 0.22 a 0.22) la presencia de metástasis a ganglios linfáticos pélvicos. La capacidad de discriminación fue buena en la medición de metástasis a ganglios linfáticos pélvicos (HSROC 0.91 IC95% 0.88 a 0.93). La certeza de la evidencia es baja/muy baja debido a limitaciones en la consistencia (heterogeneidad), la aplicabilidad de la población objeto y la precisión (15).

La revisión sistemática realizada por Wu (AMSTAR 2: Bajo) evaluó el rendimiento operativo la 68Ga-PSMA PET y MRI para la estadificación de metástasis de ganglios linfáticos en cáncer de próstata. Como resultados, los autores de la revisión encontraron que el uso 68Ga-PSMA PET tiene un excelente desempeño para confirmar (LR+: 10.6 IC95% 5.1 a 21.9) y bajo para descartar (LR- 0.37; IC95% 0.24 a 0.58) la presencia de compromiso metastásico ganglionar. La prueba tuvo una buena capacidad de discriminación de la medición del compromiso extracapsular (HSROC 0.92). El análisis de meta regresión no arrojó resultados adicionales sobre factores que afectaran la heterogeneidad. El análisis sobre la MRI esta descrito en este apartado. La certeza de la evidencia es muy baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos, la consistencia (heterogeneidad), la aplicabilidad de la población objeto y la precisión (8).

18-F Colina PET/CT para diagnosticar compromiso ganglionar en pacientes con cáncer de próstata

La revisión realizada por Kim en 2019 (AMSTAR 2: Muy Bajo) evaluó el rendimiento operativo de la 18F-Colina PET/CT para la estadificación de nódulo linfático preoperatoria en pacientes recientemente diagnosticados con cáncer de próstata. Como resultados, los autores de la revisión encontraron que el uso de la resonancia magnética tiene un excelente desempeño para confirmar (LR+: 10.2 IC95% 5.0-21.0) y malo para descartar (LR- 0.46; IC95% 0.33 a 0.64) la presencia de metástasis a ganglios linfáticos pélvicos. La 18-F Colina buena capacidad de discriminación de la medición del compromiso extracapsular (HSROC 0.90 IC95% 0.87 a 0.93). Los autores de la revisión realizaron un análisis por subgrupos y un modelo de meta regresión para la detección de potenciales fuentes de heterogeneidad, encontrando como potenciales factores que afectan el desempeño: el número de pacientes, el diseño del estudio, los niveles de PSA, la interpretación (cuantitativa vs visual) o la proporción de alto riesgo, pero ninguna variable fue fuente de heterogeneidad. La certeza de la evidencia es muy baja/moderada debido a limitaciones en la consistencia (heterogeneidad), la aplicabilidad de la población objeto y la precisión (16).

La revisión sistemática realizada por Huang (AMSTAR 2: Muy Bajo) evaluó el rendimiento operativo de la colina-PET/CT comparado con la resonancia magnética en la evaluación de metástasis de ganglios linfáticos en pacientes con cáncer de próstata. En este apartado se presentan los resultados de la Colina-PET/CT. Los autores de la revisión encontraron que el uso de la resonancia magnética tiene un buen desempeño para confirmar (LR+: 5.45 IC95% 2.65 a 11.22) y malo para descartar (LR- 0.38; IC95% 0.19 a 0.76) la presencia de metástasis linfáticas. La capacidad de discriminación de la medición del compromiso metastásico linfático fue muy buena (HSROC 0.95). Los autores no realizaron análisis por subgrupos o meta regresión para el análisis de heterogeneidad. La certeza de la evidencia es muy baja debido a limitaciones en la consistencia (heterogeneidad), la aplicabilidad de la población objeto y la precisión (17).

PSMA PET/CT:

La revisión realizada por Kim y cols en 2019 (AMSTAR 2: Muy Bajo) evaluó el rendimiento operativo de la PSMA PET o PET/CT para la estadificación primaria en los pacientes recientemente diagnosticados con cáncer de próstata con riesgo intermedio a alto. Los autores establecieron como estándar de referencia el resultado histopatológico de la disección de ganglios linfáticos pélvicos. Se incluyeron como radio marcadores Cu-64 en 1 estudio y 5 estudios con Ga-68. Como resultados, los autores de la revisión encontraron que el uso de la resonancia magnética tiene un excelente desempeño para confirmar (LR+: 14.2 IC95% 4.53 a 81) o descartar (LR- 0.30; IC95% 0.47 a 0.19) la presencia de metástasis en ganglios linfáticos. La PSMA-PET/CT tiene una buena capacidad de discriminación de la medición del compromiso extracapsular (HSROC 0.88 IC95% 0.85–0.91). Los autores de la revisión realizaron un análisis por subgrupos y un modelo de meta regresión para la detección de

potenciales fuentes de heterogeneidad, encontrando como potenciales factores que afectan el desempeño: el tipo de análisis (por paciente o por lesión), el tipo de estudio sin diferencias significativas. En este análisis el número de pacientes mayor de 32 tuvo un bajo rendimiento (LR+ 7.09 IC95% 3.4 a 44; LR-: 0.24 IC95% 0.4 a 0.12), que en los estudios que reclutaron menos de 32 pacientes (LR+ 58 IC95% 20.5 a 75; LR-: 0.42 IC95% 0.6 a 0.25). También se observó que los pacientes con niveles de PSA mayores a 10.1 (LR+ 7.09 IC95% 3.4 a 44; LR-: 0.24 IC95% 0.4 a 0.12) en comparación con niveles menores a 10.1 (LR+ 58 IC95% 20.5 a 75; LR-: 0.42 IC95% 0.6 a 0.25). La certeza de la evidencia es Moderada/Alta con limitaciones en la precisión (18).

18F-Fluciclovina PET/CT: La revisión sistemática realizada por Kim y cols (AMSTAR 2: Muy Bajo) evaluó el rendimiento operativo de la 18F-Fluciclovina PET/CT para el diagnóstico de cáncer primario, estadificación de los nodos linfáticos preoperatorios y la detección de enfermedad recurrente en pacientes con cáncer de próstata. Para este apartado se tuvieron en cuenta los datos de estadificación preoperatoria. Como resultados, los autores de la revisión encontraron que el uso de la 18F-Fluciclovina PET/CT tiene un excelente pobre desempeño para confirmar (LR+: 19.3 IC95% 3.8 a 96.8) y muy malo para descartar (LR- 0.48; IC95% 0.27 a 0.82). La certeza de la evidencia es baja/Alta debido a limitaciones en la precisión (19).

PET/MRI integrada con PSMA: La revisión sistemática por Evangelista y cols (AMSTAR 2: Muy Bajo) evaluó el rendimiento operativo de la PSMA PET/MRI integrada para estadificación, re estadificación y detección de metástasis linfáticas en los pacientes con cáncer de próstata. En este apartado se mostrarán los resultados en la detección de metástasis en ganglios linfáticos. Como resultados, los autores de la revisión encontraron que el uso de la PSMA PET/MRI integrada tiene un excelente desempeño para confirmar (LR+: 21.3 IC95% 4.8 a 270) o pero malo para descartar (LR- 0.37; IC95% 0.61 a 0.19) la presencia de metástasis de ganglios linfáticos. La certeza de la evidencia es muy baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgos, la consistencia (heterogeneidad), la aplicabilidad de la población objeto y la precisión (20).

BALANCE RIESGO BENEFICIO: Los expertos consideran que los beneficios de las intervenciones evaluadas superan los riesgos.

USO DE RECURSOS: El panel considera que algunas intervenciones diagnósticas pueden aumentar el costo del diagnóstico, sin embargo, son necesarias para realizar el diagnóstico de forma adecuada y oportuna.

VALORES Y PREFERENCIAS DE PACIENTES: En el estudio cualitativo diseñado para la guía se reporta que los pacientes, es fundamental tener un conocimiento apropiado de las formas de diagnóstico de la enfermedad y de su significado. Los participantes recomiendan priorizar la atención continua, oportuna y de calidad del usuario en cualquier fase, ya sea en el proceso diagnóstico o para tratamiento o control de la enfermedad.

APLICABILIDAD E IMPACTO EN LA EQUIDAD El panel de expertos considera que todos los miembros del personal de salud pueden aceptar las recomendaciones dado que corresponde a la estadificación adecuada de la patología. El acceso a algunas intervenciones puede estar limitado y se debe fortalecer los mecanismos para que los pacientes con cáncer de próstata puedan acceder a las intervenciones recomendadas.

Referencias bibliográficas:

1. Xue W, Huang Y, Li T, Tan P, Liu L, Yang L, Wei Q. Magnetic resonance imaging-guided targeted biopsy in risk classification among patients on active surveillance: A diagnostic meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jun;98(26):e16122. doi: 10.1097/MD.00000000000016122. PMID: 31261530; PMCID: PMC6617438.
2. Baccaglini W, Glina FA, Pazeto CL, Medina LG, Korkes F, Bernardo WM, Sotelo R, Glina S, Marra G, Moschini M, Cathelineau X, Sanchez-Salas R. Accuracy of MRI-guided Versus Systematic Prostate Biopsy in Patients Under Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2021 Feb;19(1):3-11.e1. doi: 10.1016/j.clgc.2020.06.008. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32839133.
3. Schoots IG, Nieboer D, Giganti F, Moore CM, Bangma CH, Roobol MJ. Is magnetic resonance imaging-targeted biopsy a useful addition to systematic confirmatory biopsy in men on active surveillance for low-risk prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. 2018 Dec;122(6):946-958. doi: 10.1111/bju.14358. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29679430.
4. Kim TH, Woo S, Han S, Suh CH, Ghafoor S, Hricak H, et al. The Diagnostic Performance of the Length of Tumor Capsular Contact on MRI for Detecting Prostate Cancer Extraprostatic Extension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Korean J Radiol*. 2020;21(6):684–94.
5. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;70(2):233–45.
6. Tirumani SH, Suh CH, Kim KW, Shinagare AB, Ramaiya NH, Fennessy FM. Head-to-head comparison of prostate MRI using an endorectal coil versus a non-endorectal coil: meta-analysis of diagnostic performance in staging T3 prostate cancer. *Clin Radiol*. 2020;75(2):157.e9-157.e19.
7. Zhang F, Liu CL, Chen Q, Shao SC, Chen SQ. Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging for detecting extracapsular extension in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*. 2019;92(1104):20190480.
8. Wu H, Xu T, Wang X, Yu YB, Fan ZY, Li DX, et al. Diagnostic Performance of 68Gallium Labelled Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Staging the Prostate Cancer with Intermediate or High Risk Prior to Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *World j*. 2020;38(2):208–19. 8.
9. Zhou J, Gou Z, Wu R, Yuan Y, Yu G, Zhao Y. Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal Radiol*. 2019;48(12):1915–24.
10. Guo Y, Wang L, Hu J, Feng D, Xu L. Diagnostic performance of choline PET/CT for the detection of bone metastasis in prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2018;13(9):e0203400.
11. Sheikhabaei S, Jones KM, Werner RA, Salas-Fragomeni RA, Marcus CV, Higuchi T, et al. 18F-NaF-PET/CT for the detection of bone metastasis in prostate cancer: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Ann Nucl Med*. 2019;33(5):351–61.
12. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Diagnostic Performance of Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Bone Metastasis in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2018;73(1):81–91.
13. von Eyben FE, Picchio M, von Eyben R, Rhee H, Bauman G. 68Ga-Labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2018;4(5):686–93.

14. Peng L, Li J, Meng C, Li J, You C, Tang D, et al. Can 68Ga-prostate specific membrane antigen positron emission tomography/computerized tomography provide an accurate lymph node staging for patients with medium/high risk prostate cancer? A diagnostic meta-analysis. *Radiat.* 2020;15(1):227.
15. Tu X, Zhang C, Liu Z, Shen G, Wu X, Nie L, et al. The Role of 68Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Preoperative Lymph Node Staging in Intermediate/High Risk Patients With Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-Analysis. *Front.* 2020;10:1365.
16. Kim SJ, Lee SW. Diagnostic accuracy of F18 flucholine PET/CT for preoperative lymph node staging in newly diagnosed prostate cancer patients; a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol.* 2019;92(1101):20190193.
17. Huang SM, Yin L, Yue JL, Li YF, Yang Y, Lin ZC. Direct comparison of choline PET/CT and MRI in the diagnosis of lymph node metastases in patients with prostate cancer. *Medicine (Baltimore).* 2018 Dec;97(50):e13344. doi: 10.1097/MD.00000000000013344. PMID: 30557983; PMCID: PMC6320103.
18. Kim SJ, Lee SW, Ha HK. Diagnostic Performance of Radiolabeled Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Primary Lymph Node Staging in Newly Diagnosed Intermediate to High-Risk Prostate Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol Int.* 2019;102(1):27–36.
19. Kim SJ, Lee SW. The role of 18F-fluciclovine PET in the management of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol.* 2019;74(11):886–92.
20. Evangelista L, Zattoni F, Cassarino G, Artioli P, Cecchin D, Dal Moro F, et al. PET/MRI in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;8:08.

Pregunta 4: En los hombres con cáncer de próstata clínicamente localizado, ¿cuáles son los factores pronósticos pretratamiento de la mortalidad por cáncer de próstata? (Actualización).

POBLACIÓN	COMPARACIONES	DESENLACES
Hombres con diagnóstico histológico de cáncer de próstata y aparente enfermedad localizada	- Niveles de PSA - Características histológicas (Gleason) - TNM	- Mortalidad específica - Afectación de los ganglios linfáticos - Falla del tratamiento

No	Recomendación actualizada 2022
10	Se recomienda utilizar el estadio T clínico, PSA, grado grupo ISUP (puntuación de Gleason), el porcentaje y número de cilindros del tumor en la biopsia como factores pronósticos de riesgo de los pacientes con cáncer de próstata de reciente diagnóstico. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○
☒	Los biomarcadores genómicos basados en tejidos se pueden utilizar de manera individualizada para la estratificación del riesgo o la toma de decisiones clínicas de acuerdo a la disponibilidad. Punto de buena práctica clínica

Evidencia guía 2013

La evidencia disponible posterior a 2006, en cuanto al PSA como predictor de desenlaces posteriores a prostatectomía radical (PR) muestra resultados contradictorios, no obstante, se observa que el PSA es un predictor para supervivencia global independientemente del tratamiento, así como para la supervivencia libre de recaída bioquímica en pacientes sometidos a PR. En un estudio el % de PSA libre estuvo asociado a recaída bioquímica luego de PR. La densidad del PSA mostró estar asociada al riesgo de mortalidad específica luego de radioterapia de haz externo (RTE) o PR, así como de recaída bioquímica luego de RP, no obstante no demostró aumentar significativamente la capacidad predictiva de mortalidad sobre el PSA total. El PSA mostró en la mayoría de los estudios ser de utilidad dentro de los modelos que predicen la presencia de metástasis linfáticas luego de PR. En pacientes con PSA > 20 ng/ml, el Gleason y el TNM estuvieron asociados a diferentes desenlaces de importancia clínica luego de PR, sin embargo, el estadio clínico no mostró asociación significativa con cualquier desenlace en ningún otro grupo de pacientes sometidos a PR. El porcentaje de muestras positivas en la biopsia (PMP) mostró consistentemente asociación significativa con la presencia de metástasis linfáticas luego de la PR. El puntaje de Gleason estuvo asociado con la mortalidad y el riesgo de recaída luego de la PR, y de forma consistente los estudios mostraron que el Gleason 4 + 3 representa mayor riesgo que el 3 + 4. Un estudio mostró que el

grado de reactividad estromal (GRE) es potencialmente útil para predecir recaída bioquímica independientemente del Gleason y el PSA, en pacientes tratados mediante PR.

En pacientes que recibieron RTE, la velocidad del PSA mostró ser un predictor para enfermedad metastásica y mortalidad específica. En estos pacientes, el PMP estuvo asociado a recaída bioquímica y enfermedad metastásica especialmente en pacientes de riesgo intermedio y alto. No obstante este factor no mostró asociación con mortalidad ni un incremento amplio en la capacidad predictiva de recaída sobre otros factores ya utilizados. La invasión perineural (IPN) fue un predictor significativo de mortalidad específica en pacientes de riesgo bajo e intermedio tratados con RTE. Los resultados de un estudio sugieren que el patrón 5 en el Gleason de la biopsia es un factor de riesgo para recaída bioquímica en pacientes tratados con braquiterapia (BT) y RTE.

En pacientes que recibieron BT, el PMP estuvo asociado a recaída bioquímica, de forma consistente con los hallazgos en pacientes bajo RTE, en contraste con la IPN, la cual no mostró asociación con recaída bioquímica en pacientes tratados con BT.

Actualización 2023

El estudio de Sutcliffe y colaboradores es una revisión sistemática que evaluó el uso de biomarcadores clásicos y nuevos como factores de riesgo pronóstico para el cáncer de próstata localizado. La revisión incluyó estudios observacionales de cohortes prospectivas y retrospectivas y se realizó una síntesis narrativa de los resultados. Los biomarcadores clásicos evaluados fueron PSA, grado histológico y estadio tumoral, mientras que los nuevos biomarcadores evaluados incluyeron p53, Bcl-2, Ki-67, microARN, telomerasa y proteómica. La certeza de la evidencia según GRADE fue baja a moderada en la mayoría de los desenlaces evaluados. Para la mortalidad por todas las causas, la evidencia fue baja para PSA, grado histológico y estadio tumoral, mientras que no se encontraron datos suficientes para los nuevos biomarcadores. Para la mortalidad específica de cáncer de próstata, la evidencia fue baja para PSA y grado histológico y muy baja para estadio tumoral, mientras que no se encontraron datos suficientes para los nuevos biomarcadores. Para la progresión de la enfermedad, la evidencia fue baja para PSA, grado histológico y estadio tumoral, mientras que no se encontraron datos suficientes para los nuevos biomarcadores. En resumen, la revisión sugiere que los biomarcadores clásicos tienen una utilidad limitada como factores pronósticos para el cáncer de próstata localizado, mientras que se requiere más investigación para evaluar los nuevos biomarcadores. La certeza de la evidencia según GRADE fue baja a muy baja en la mayoría de los desenlaces evaluados (1).

La revisión sistemática y metaanálisis de Peng y Luo investigó la asociación entre los marcadores inflamatorios pretratamiento y el pronóstico en pacientes con cáncer de próstata. Se evaluaron varios marcadores inflamatorios, incluyendo la relación neutrófilo-linfocito (NLR), el cociente plaquetario-linfocito (PLR), la proteína C-reactiva (PCR) y la velocidad de

sedimentación globular (VSG). Esta revisión sistemática (AMSTAR II: Certeza baja) identificó los factores pronósticos pretratamiento. Los desenlaces valorados fueron supervivencia global (OS), Supervivencia libre de progresión (PFS), Supervivencia específica por cáncer (CSS), Supervivencia libre de recurrencia (RFS) y supervivencia libre de metástasis distal (DMFS). Se seleccionaron los artículos según los siguientes estudios de inclusión: 1. Pacientes con Cáncer de próstata confirmado histológicamente; 2. Biomarcadores pretratamiento: (quimio radioterapia, cirugía) NLR, PLR, LMR, PLT, linfocitos, monocitos y neutrófilos (medidos en suero y calculados con formula estándar) (1). Los resultados agrupados observados entre los biomarcadores séricos y los diferentes desenlaces pronósticos se vieron afectados por la heterogeneidad de los estudios incluidos, de los resultados significativos se observa que un alto NLR presentaron una OS baja, con un HR de 1.55 IC95%(1.37-1.76) con P significativa, un elevado NLR mostro disminución de la PFS con un HR 1.62 IC95% (1.29-2.04) con p significativa y una relación entre la NLR elevada con un desfavorable RFS con HR 1.12 IC95%(1.04-1.20) con P DE 0.002 (2).

Para los otros biomarcadores y la relación del valor pronostico sobresale la relación entre un elevado LMR y una peor OS, así como un elevado LMR y una PFS con HR 2.27 IC95%(1.76-2.94) con p significativa y un HR 2.18 IC95%(1.58-3.02) respectivamente. Los resultados del metaanálisis sugieren que la relación NLR elevada y el cociente PLR elevado están asociados con una menor supervivencia general y supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de próstata. Sin embargo, la certeza de la evidencia, según la evaluación GRADE, fue baja para ambos desenlaces debido a la heterogeneidad entre los estudios incluidos y la posible presencia de sesgo de publicación. En cuanto a la PCR y la VSG, no se encontró una asociación significativa con la supervivencia general o la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de próstata. La certeza de la evidencia para ambos desenlaces fue moderada debido a la consistencia en los resultados y la ausencia de sesgo de publicación. En resumen, el metaanálisis de Peng y Luo sugiere que la relación NLR elevada y el cociente PLR elevado pueden ser factores pronósticos útiles para la supervivencia general y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de próstata. Sin embargo, la calidad de la evidencia según la evaluación GRADE es limitada y se necesitan más estudios de alta calidad para confirmar estos hallazgos (2).

Marcadores inflamatorios

	Desenlace	HR	IC95%	P	I ² (%)
NLR	OS	1.55	1.37–1.76	0.000	83.0
	CSS	1.14	0.89–1.45	0.297	61.5
	PFS	1.62	1.29–2.04	0.000	67.6
	DMFS	1.81	0.55–6.01	0.330	92.3
	RFS	1.12	1.04–1.20	0.002	0.0
PLR	OS	1.72	1.36–2.18	0.000	0.0
	CSS	1.56	0.82–2.97	\$1.000	78.7
PLT	OS	1.00	0.98–1.02	0.910	59.3
	CSS	1.00	0.99–1.01	0.850	15.4
LMR	OS	2.27	1.76–2.94	0.000	27.8
	PFS	2.18	1.58–3.02	0.000	0.0
Linfocitos	OS	0.96	0.83–1.10	0.710	0.0
	CSS	0.85	0.66–1.09	0.190	0.0
	RFS	1.06	0.96–1.16	0.260	0.0
Neutrófilos	OS	1.10	1.03–1.18	0.006	0.0
	CSS	1.12	0.99–1.25	0.065	0.0
	RFS	1.03	0.98–1.09	0.188	0.0
Monocitos	OS	2.25	1.67–3.05	0.000	1.54
	PFS	1.75	1.36–2.25	0.000	33.2

Otra revisión sistemática (AMSTAR 2: Confianza baja) (3), El objetivo de esta revisión sistemática y metaanálisis fue evaluar el papel pronóstico de la relación proteína C reactiva (PCR) a albúmina (ALB) en pacientes con cáncer urológico. Los autores incluyeron un total de 19 estudios con 10,038 pacientes con cáncer de vejiga, próstata y renal. La calidad de

la evidencia fue evaluada utilizando la herramienta GRADE. Para la mortalidad general, la calidad de la evidencia fue evaluada como baja debido a la posible heterogeneidad y riesgo de sesgo. Para la mortalidad específica por cáncer, la calidad de la evidencia fue evaluada como moderada debido a la baja heterogeneidad y riesgo de sesgo.

Los resultados mostraron que una relación más alta de PCR a ALB se asoció significativamente con una mayor mortalidad general (HR = 1.76, IC del 95%: 1.51-2.04, $p < 0.001$) y mortalidad específica por cáncer (HR = 2.00, IC del 95%: 1.50-2.66, $p < 0.001$). La heterogeneidad fue significativa en ambos desenlaces ($p < 0.001$). En general, la evidencia sugiere que la relación PCR a ALB puede ser un factor pronóstico útil para la mortalidad general y específica por cáncer en pacientes con cáncer urológico. Sin embargo, debido a la baja calidad de la evidencia para la mortalidad general, se necesitan estudios adicionales para confirmar estos hallazgos. En general, se puede asignar una valoración GRADE moderada para la mortalidad específica por cáncer debido a la baja heterogeneidad y riesgo de sesgo, y una valoración GRADE baja para la mortalidad general debido a la posible heterogeneidad y riesgo de sesgo. evaluaron el papel pronóstico de la relación entre la proteína C Reactiva y la Albumina (CAR) en los cánceres urológicos, entre los que se incluyeron Ca vejiga, próstata y renal, todos los estadios. Dentro de los estudios analizados incluyeron un total de 13 estudios, todos retrospectivos, 9 de los cuales fueron de un único centro. El 100% de la población fue de origen asiático, se desconoce proporción de sexo, con una media de edad de 62 años, 3 estudios de pacientes con Ca de vejiga, 8 estudios fueron participantes con ca renal y solo dos estudios con participantes con cáncer de próstata, para todos los estudios se incluyeron todos los estadios, así como cualquier tipo de tratamiento. El factor pronóstico medido fue supervivencia global y progresión libre de la enfermedad. Los autores reportaron que en el análisis agrupado se demostró que altos niveles de CAR estuvieron asociados a pobre supervivencia global para todos los cánceres acá estudiados, no hubo heterogeneidad significativa y el HR 2.21 IC 95% (1.86-2.62); en un análisis por subgrupos mostró que un alto nivel de CAR estuvo asociado con bajo OS en cáncer renal (HR 2.10 95% IC 1.72-2.56) y cáncer de vejiga (HR 3.35 95% IC 1.94-5.80) y cáncer de próstata (HR 2.20 95% IC 1.43-3.37) todos con P menor a 0.001. La certeza de la evidencia es baja (3).

La revisión sistemática de Van den Broeck y colaboradores evaluó la certeza de la evidencia sobre el valor pronóstico de la recurrencia bioquímica en pacientes con cáncer de próstata tratados con intención curativa. Se incluyeron 56 estudios con un total de 150,674 pacientes y se evaluaron dos desenlaces principales: mortalidad por cualquier causa y mortalidad específica por cáncer de próstata. La certeza de la evidencia para la relación entre la recurrencia bioquímica y la mortalidad por cualquier causa se evaluó como moderada a alta, dependiendo de los subgrupos de pacientes incluidos en los análisis. En general, se encontró que la recurrencia bioquímica se asoció con un mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa en pacientes tratados con cirugía, radioterapia o tratamiento combinado. La certeza de la evidencia para la relación entre la recurrencia bioquímica y la mortalidad específica por cáncer de próstata se evaluó como baja debido a la limitada cantidad y calidad de los estudios disponibles (4).

En el análisis subgrupos, se identificaron los FP pretratamiento. Dada la heterogeneidad no fue posible realizar metanálisis. La puntuación de Gleason se encontró como FP (Valores entre HR: 1.2 (IC95% 1.0-1.15) a HR:14.4 IC95% (1.3-48.8). Con respecto a los niveles de PSA antes de iniciar tratamiento se encontró gran variabilidad entre los estudios. La certeza de la evidencia es muy baja por riesgo de sesgo, inconsistencia y evidencia indirecta. En general, se concluye que la recurrencia bioquímica después del tratamiento con intención curativa es un factor pronóstico importante para la mortalidad por cualquier causa en pacientes con cáncer de próstata. La certeza de la evidencia es moderada a alta para este desenlace, dependiendo del tipo de tratamiento y otros factores de riesgo del paciente. Sin embargo, la evidencia disponible es limitada para evaluar la relación entre la recurrencia bioquímica y la mortalidad específica por cáncer de próstata (4).

El artículo de Beyer et al. es una revisión sistemática que tiene como objetivo identificar los factores diagnósticos y pronósticos más importantes en pacientes con cáncer de próstata en relación con los desenlaces previamente definidos como importantes para los pacientes para el cáncer de próstata (PCa). Los autores realizaron una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada hasta octubre de 2021, incluyendo estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados. Solo se incluyeron estudios cuantitativos. Se excluyeron estudios individuales con menos de 50 participantes, publicados antes de 2014 y que analizan resultados que no son prioritarios en el conjunto de resultados principales de PIONEER. Es una RS (AMSTAR II: críticamente baja) (5) que identificó los FP con cáncer de próstata. Se identificaron tres modelos que combinan: 1. Modelo de predicción de riesgo de cáncer de próstata unificado que incluye variables clínicas, biomarcadores genéticos y proteicos y rendimiento de las pruebas diagnósticas. 2. El modelo DREAM que incluye los valores de laboratorio, la información demográfica, los antecedentes médicos, localización de las lesiones, tratamientos previos y signos vitales de los pacientes con cáncer metastásico resistente a la castración y 3. Las tablas pretratamiento que incluyen el nivel de PSA pretratamiento, y la puntuación de Gleason predecir el estadio patológico de los pacientes con cáncer localmente avanzado. La certeza de la evidencia es muy baja por riesgo de sesgo e imprecisión. La búsqueda identificó 6604 estudios, de los cuales se incluyeron 489 factores diagnósticos y pronósticos. Sesenta y cuatro de ellos fueron validados interna o externamente. Sin embargo, solo tres estudios sobre factores diagnósticos y siete estudios sobre factores pronósticos tuvieron un bajo riesgo de sesgo y un bajo riesgo en cuanto a su aplicabilidad (5).

BALANCE RIESGO BENEFICIO: Los expertos consideran que la identificación de factores pronósticos es fundamental para la apropiada determinación del riesgo de los pacientes con cáncer de próstata. Por lo tanto, los beneficios superan los riesgos al momento de implementar las recomendaciones.

USO DE RECURSOS: El panel considera que las recomendaciones no implican un aumento en los costos del manejo de los pacientes con cáncer de prostata.

VALORES Y PREFERENCIAS DE PACIENTES: En el estudio cualitativo diseñado para la guía se reporta que los entrevistados recomiendan que se ofrezca al usuario mejor información sobre los programas y actividades de salud, preventivos y promocionales según su edad. El concepto y la práctica del personal sanitario sobre la salud del hombre debe incluir su atención integral, incluida su salud mental, la identificación de sus barreras sociales a buscar ayuda o sus temores respecto al manejo del cáncer de próstata.

APLICABILIDAD E IMPACTO EN LA EQUIDAD El panel de expertos considera que todos los miembros del personal de salud pueden aceptar las recomendaciones dado que corresponde al manejo de la patología.

Referencias bibliográficas

1. Sutcliffe P, Hummel S, Simpson E, Young T, Rees A, Wilkinson A, Hamdy F, Clarke N, Staffurth J. Use of classical and novel biomarkers as prognostic risk factors for localised prostate cancer: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2009 Jan;13(5):iii, xi-xiii 1-219. doi: 10.3310/hta13050. PMID: 19128541.
2. Peng H, Luo X. Prognostic significance of elevated pretreatment systemic inflammatory markers for patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Cancer Cell Int*. 2019 Mar 25;19:70. doi: 10.1186/s12935-019-0785-2. PMID: 30962764; PMCID: PMC6434630.
3. Wu M, Zhou Y, Chen Q, Yu Z, Gu H, Lin P, Li Y, Liu C. Prognostic Role of Pretreatment C-Reactive Protein to Albumin Ratio in Urological Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2022 Apr 11;12:879803. doi: 10.3389/fonc.2022.879803. PMID: 35480099; PMCID: PMC9035789.
4. Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, Gross T, Moris L, Briers E, Cumberbatch M, De Santis M, Tilki D, Fanti S, Fossati N, Gillessen S, Grummet JP, Henry AM, Lardas M, Liew M, Rouvière O, Pecanka J, Mason MD, Schoots IG, van Der Kwast TH, van Der Poel HG, Wiegel T, Willemse PM, Yuan Y, Lam TB, Cornford P, Mottet N. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2019 Jun;75(6):967-987. doi: 10.1016/j.eururo.2018.10.011. Epub 2018 Oct 17. PMID: 30342843.
5. Beyer K, Moris L, Lardas M and the PIONEER Consortium, et alDiagnostic and prognostic factors in patients with prostate cancer: a systematic reviewBMJ Open 2022;12:e058267. doi: 10.1136/bmjopen-2021-058267

Pregunta 5: En hombres con cáncer de próstata ¿cuál es el protocolo de vigilancia activa más efectivo?

Población	Intervención	Desenlaces
Hombres con cáncer de próstata de muy bajo riesgo o bajo riesgo que están siendo seguidos por vigilancia activa	Vigilancia activa de cualquier denominación o protocolo propuesto por organización o institución.	• Mortalidad específica • Afectación de los ganglios linfáticos • Progresión a enfermedad activa • Progresión a enfermedad avanzada • Supervivencia libre de progresión

No	Recomendación actualizada 2022
11	Se recomienda considerar la vigilancia activa como una alternativa de manejo primario en este grupo de pacientes: - Riesgo bajo, densidad de PSA: 0,5-1 ng/ml, y apto para tratamiento radical - Riesgo intermedio favorable (grado grupo 2, PSA<10 y cT<2b), con menos de tres cilindros que tengan menos del 50% de compromiso tumoral y apto para tratamiento radical. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○ (Opinión de expertos)
☒	En todos los casos elegibles, se debe evaluar la factibilidad de que el paciente pueda adherirse al protocolo de vigilancia activa. Punto de buena práctica

Estadificación en vigilancia activa

Biopsia.

En una revisión sistemática realizada por W. Baccaglini y colaboradores (2020) se incluyeron 741 pacientes con un rango de edades que oscilan entre 60 a 70 años, con un rango de PSA que oscila entre 5.4 y 7,5 ng/ml y al menos una lesión en las imágenes en 6 estudios de pruebas diagnósticas, en la cual se evaluó la sensibilidad de la biopsia de próstata guiada por resonancia magnética versus la biopsia de re-estadificación para vigilancia activa en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo. No se evalúan eventos adversos. Partiendo del supuesto en los estudios de una especificidad del 100 %, se encontró una sensibilidad de

0.79 (95% CI: 0.74 a 0.83). (AMSTAR 2 críticamente bajo). La certeza de la evidencia es muy baja dado por el riesgo de sesgo principalmente por la falta de enmascaramiento y la elevada heterogeneidad entre los estudios (1).

En una revisión sistemática realizada por W. Baccaglini y colaboradores (2020) se incluyeron 741 pacientes con un rango de edades entre 60 a 70 años, con un rango de PSA entre 5.4 y 7,5 ng/ml y al menos una lesión en las imágenes en 6 estudios de pruebas diagnósticas, en la cual se evaluó la sensibilidad de usarse la biopsia de próstata guiada por resonancia magnética versus la Biopsia sistemática para vigilancia activa en pacientes con Cáncer de próstata de bajo riesgo. No se evalúan eventos adversos. Partiendo del supuesto en los estudios de una especificidad del 100 %, se encontró una sensibilidad de 0.68 (95% CI: 0.63 a 0.74). (AMSTAR 2 críticamente bajo). La certeza de la evidencia es muy baja dado por el riesgo de sesgo principalmente por la falta de enmascaramiento y la elevada heterogeneidad entre los estudios (1).

En una revisión sistemática realizada por Wenbin Xue y colaboradores (2019) se incluyeron 1448 pacientes con un rango de edad que oscilan entre 60,2 y 70 años y un rango de PSA que oscila entre 4,2 y 7,0 ng/ml, en 14 estudios de pruebas diagnósticas, en la cual se evaluó la sensibilidad y especificidad de la biopsia guiada por resonancia magnética para la continuidad en vigilancia activa o inicio de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo. No se evalúan eventos adversos. Se encontró una sensibilidad 0.62 (95% CI: 0.57 a 0.68) y especificidad 0.89 (95% CI: 0.87 a 0.90). (AMSTAR 2 críticamente bajo). La certeza de la evidencia es baja por alta heterogeneidad entre los estudios (2).

En la misma revisión sistemática realizada por Wenbin Xue y colaboradores (2019) se incluyeron 747 pacientes con un rango de edad que oscilan entre 60,2 y 70 años y un rango de PSA que oscila entre 4,2 y 7,0 ng/ml, en 8 estudios de pruebas diagnósticas, en la cual se evaluó la sensibilidad y especificidad de la biopsia confirmatoria para la continuidad en vigilancia activa o inicio de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo. No se evalúan eventos adversos. Se encontró una sensibilidad 0.67 (95% CI: 0.59 a 0.74) y especificidad 0.89 (95% CI: 0.86 a 0.91). (AMSTAR 2 críticamente bajo). La certeza de la evidencia es baja por alta heterogeneidad entre los estudios (2).

En una revisión sistemática realizada por Cantiello y colaboradores (2018) se incluyeron 567 pacientes con un rango de edad entre 60 a 70 años en 3 estudios de pruebas diagnósticas, en la cual se evaluó la sensibilidad y especificidad de la biopsia guiada por resonancia magnética 1.5 tesla para diagnosticar carcinoma avanzado comparado con la biopsia sistemática en pacientes con Cáncer de próstata de bajo riesgo. No se evalúan eventos adversos. Se encontró una sensibilidad 0.60 (95%CI 0.23, 0.88) y especificidad 0.76 (95%CI 0.43, 0.93). (AMSTAR 2 críticamente bajo). La certeza de la evidencia es muy baja: se explora la heterogeneidad en los estudios pero no se reporta heterogeneidad estadística. Al analizar el Forest Plot hay diferencias importantes en los estimadores de cada estudio y los intervalos de confianza son muy amplios (3).

En la misma revisión sistemática realizada por Cantiello y colaboradores (2018), se incluyeron 2953 pacientes con un rango de edad entre 60 a 70 años en 6 estudios de pruebas diagnósticas, en la cual se evaluó la sensibilidad y especificidad de la biopsia guiada por resonancia magnética 3.0 tesla para diagnosticar carcinoma avanzado comparado con la biopsia sistemática en pacientes con Cáncer de próstata de bajo riesgo. No se evalúan eventos adversos. Se encontró una sensibilidad 0.81 (95%CI 0.56–0.93) y una especificidad 0.73 (95%CI 0.57–0.85). (AMSTAR 2 críticamente bajo). La certeza de la evidencia es muy baja, porque se explora la heterogeneidad en los estudios pero no se reporta heterogeneidad estadística. Al analizar el Forest Plot hay diferencias importantes en los estimadores de cada estudio y el intervalo de confianza de la sensibilidad es amplio (3).

En una revisión sistemática realizada por Ivo G. Schoots y colaboradores (2018) se incluyeron 1159 pacientes en 6 estudios, en la cual se evaluó la probabilidad de encontrar cambios histológicos de alto riesgo adicionales en biopsia guiada por resonancia magnética positiva comparada con aquellos con resonancia magnética negativa en pacientes con cáncer de próstata bajo vigilancia activa que fueron llevados a biopsia sistemática guiada por ultrasonido transrectal. No se evalúan eventos adversos. Se encontró RR 2.77 (95% CI 1.76–4.38). (AMSTAR 2 críticamente bajo). La certeza de la evidencia es muy baja, porque tres de los estudios tenían riesgo de sesgo en la prueba estándar y no hay reporte de análisis de heterogeneidad para este resultado. Al analizar el Forest Plot el intervalo de confianza es estrecho (4).

PSA

En una revisión sistemática cualitativa de la literatura con el objetivo de actualizar las recomendaciones de la guía europea de urología del 2020 en aspectos referentes a la vigilancia activa en hombres con cáncer de próstata, realizada por M. Willemse y colaboradores (2021) se incluyeron 264.582 pacientes en 333 estudios con diseños tanto retrospectivos como prospectivos, en la cual encontraron que la mayoría de los protocolos (83%) tomaron PSA a intervalos de máximo cada 6 meses y el umbral de PSA utilizado como criterio de inclusión fue ≥ 10 ng/ml en el (52%) de 193 protocolos. Los valores del PSA o cambios en el tiempo de duplicación de PSA o en la densidad de PSA no fueron utilizados como criterio de reclasificación. (AMSTAR 2 críticamente bajo) (5).

En un consenso cualitativo de la literatura realizado en el Reino Unido por W.D. Merriel y colaboradores (2019), acerca de las prácticas actuales de vigilancia activa en los hombres con cáncer de próstata, se incluyeron 8 guías de práctica clínica y 145 centros que aceptaron la solicitud de libertad de información. Un total de 744 hombres con cáncer de próstata de todo el Reino Unido completaron la encuesta, el 83,2% (619) de hombres habían sido diagnosticados con enfermedad localizada, con un rango de edades entre 55 a 69 años. Se debe proporcionar un plan de vigilancia activa personalizado teniendo en cuenta el intervalo y el umbral del PSA para la reevaluación y seguimiento). Durante el seguimiento del año y los siguientes dos años o más, se debe realizar la prueba de PSA de acuerdo con el intervalo y el umbral

recomendado. Los factores que influirán en el intervalo del PSA son historia y/o densidad del PSA y los resultados de la resonancia magnética multiparamétrica. Si el umbral del PSA supera lo recomendado, el médico debe solicitar un uroanálisis con el objetivo de descartar infección urinaria y seis semanas después tomar un nuevo PSA solo si el uroanálisis de control es negativo. Si el umbral de PSA se mantiene alto, el médico general debe remitir el paciente para estudios diagnósticos adicionales. (6).

BALANCE RIESGO BENEFICIO: Los expertos consideran que la vigilancia activa provee más beneficios a los pacientes dado que se evita iniciar terapias no necesarias que pueden causar efectos secundarios a los pacientes. Es importante que el protocolo de vigilancia se realice de forma adecuada.

USO DE RECURSOS: El panel considera que algunas intervenciones diagnósticas del protocolo de vigilancia pueden aumentar el costo del manejo de la patología. Sin embargo, están cubiertos por la legislación nacional.

VALORES Y PREFERENCIAS DE PACIENTES: En el estudio cualitativo diseñado para la guía reporta que los pacientes expresan que los resultados anormales y las opciones terapéuticas para el cáncer localizado o localmente avanzado se deben comunicar de manera asertiva al paciente explicando los riesgos y beneficios.

APLICABILIDAD E IMPACTO EN LA EQUIDAD El panel de expertos considera que todos los miembros del personal de salud pueden aceptar las recomendaciones dado que corresponde al manejo adecuado de la patología. El panel considera que la eficacia de la vigilancia depende de la adherencia de los pacientes y de la posibilidad de realizar la vigilancia de forma adecuada en áreas remotas.

Referencias bibliográficas

1. W. Baccaglini, F.P.A. Glina, C.L. Pazeto, L.G. Medina, F. Korkes, W.M. Bernardo, R. Sotelo, S. Glina, G. Marra, M. Moschini, X. Cathelineau, R. Sanchez-Sala. Accuracy of MRI-Guided vs Systematic Prostate Biopsy in Patients Under Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Genitourinary Cancer* (2020). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2020.06.008>
2. Xue, Wenbin MDa; Huang, Yu MDb; Li, Tao MDa; Tan, Ping MDa; Liu, Liangren MDa; Yang, Lu MDa; Wei, Qiang MDa. Magnetic resonance imaging-guided targeted biopsy in risk classification among patients on active surveillances. *Medicine*: June 2019 Volume 98 - Issue 26 - p e16122. Doi: 10.1097/MD.00000000000016122
3. Francesco Cantiello, Giorgio Ivan Russo, Sascha Kaufmann, Giovanni Cacciamani, Fabio Crocero, Matteo Ferro, Ottavio De Cobelli, Walter Artibani, Sebastiano Cimino, Giuseppe Morgia, Rocco Damiano, Konstantin Nikolaou, Nils Kröger, Arnulf Stenzl, Jens Bedke, Stephan Kruck. Role of multiparametric magnetic resonance imaging for patients under active surveillance for prostate cancer: a systematic review with diagnostic meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 22, 206–220 (2019). Doi: <https://doi.org/10.1038/s41391-018-0113-2>
4. Ivo G. Schoots, Daan Nieboer, Francesco Giganti, Caroline M. Moore, Chris H. Bangma and Monique J. Roobol. Is magnetic resonance imaging-targeted biopsy a useful addition to systematic confirmatory biopsy in men on active surveillance for low-risk prostate cancer? A

5. Peter-Paul M. Willemse, Niall F. Davis, Nikolaos Grivas, Fabio Zattoni, Michael Lardas, Erik Briers, Marcus G. Cumberbatch, Maria De Santis, Paolo Dell'Oglio, James F. Donaldson, Nicola Fossati, Giorgio Gandaglia, Silke Gillessen, Jeremy P. Grummet, Ann M. Henry, Matthew Liew, Steven MacLennan, Malcolm D. Mason, Lisa Moris, Karin Plass, Shane O'Hanlon, Muhammad Imran Omar, Daniela E. Oprea-Lager, Karl H. Pang h, Catherine C. Paterson, Guillaume Ploussard, Olivier Rouvie`re, Ivo G. Schoots, Derya Tilki, Roderick C.N. van den Bergh, Thomas Van den Broeck, Theodorus H. van der Kwast, Henk G. van der Poel, Thomas Wiegel, Cathy Yuhong Yuan, Philip Cornford, Nicolas Mottet, Thomas B.L. Lam.. Systematic Review of Active Surveillance for Clinically Localised Prostate Cancer to Develop Recommendations Regarding Inclusion of Intermediate-risk Disease, Biopsy Characteristics at Inclusion and Monitoring, and Surveillance Repeat Biopsy Strategy. *European urology* 81 (2022) 337–346. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.12.007>
6. Samuel W.D. Merriel, Liz Hetherington, Andrew Seggie, Joanna T. Castle, William Cross , Monique J. Roobol, Vincent Gnanapragasam Caroline M. Moore on behalf of the Prostate Cancer UK Expert Reference Group on. Best practice in active surveillance for men with prostate cancer: a Prostate Cancer UK consensus statement. *BJU Int* 2019; 124: 47–54. Doi: <https://doi.org/10.1111/bju.14707> systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2018; 122: 946–958. Doi: <https://doi.org/10.1111/bju.14358>

Pregunta 6: En hombres con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado ¿cuál es la efectividad de la prostatectomía y la radioterapia para su tratamiento? (Actualización).

POBLACIÓN	INTERVENCIONES	DESENLACES
Hombres con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado de cualquier edad sin tratamiento previo.	• Prostatectomía radical. • Braquiterapia (alta tasa/ baja tasa). • Radioterapia convencional (2D). • Radioterapia conformal (3D-CRT). • Radioterapia de intensidad modulada (IMRT). • Radioterapia guiada por volumen (IGRT). • Radiocirugía (SBRT). • Radioterapia hipofraccionada (IMRT-IGRT- SBRT) • Modalidades de radioterapia combinadas • C	• Supervivencia global • Supervivencia libre de enfermedad • Supervivencia libre de progresión bioquímica. • Tiempo hasta la siguiente intervención • Efectos secundarios (Toxicidad) • Calidad de vida

No	Recomendación 2022
☒	El manejo de los pacientes con cáncer de próstata debe realizarse en centros de alta experiencia con personal capacitado. Punto de buena práctica
☒	Las decisiones acerca del tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata deben ser tomadas de forma individualizada mediante decisión de la junta multidisciplinaria. Punto de buena práctica

No	Recomendación actualizada 2022
13	Se recomienda la prostatectomía radical o la radioterapia externa (técnica de intensidad modulada (IMRT) o arcoterapia volumétrica (VMAT) con IGRT como tratamiento con intención curativa en pacientes con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado. La elección debe realizarse en una planificación conjunta con el paciente. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○
☒	Todos los pacientes con cáncer de próstata deben ser informados de los beneficios y riesgos de las diferentes alternativas disponibles para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Punto de buena práctica

No	Recomendación actualizada 2022
14	Se recomienda usar radioterapia hipofraccionada moderada con intensidad modulada (IMRT) o arcoterapia volumétrica (VMAT) con IGRT en pacientes con cáncer de próstata localizado. *Con respecto a la dosis, se deben utilizar los protocolos utilizados en los ensayos clínicos. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○
15 	Se recomienda braquiterapia de alta tasa de dosis como monoterapia en pacientes con enfermedad de bajo riesgo o riesgo intermedio (GG 2 y menos de 3 de cilindros con compromiso tumoral en la biopsia) que van a recibir tratamiento y no tengan sintomatología del tracto urinario inferior. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○
16 	Se recomienda refuerzo con braquiterapia de alta tasa de dosis a la radioterapia externa en pacientes que no tengan sintomatología del tracto urinario inferior medida por una escala con enfermedad de riesgo alto o intermedio no favorable (GG 3 o PSA 10-20 ng/mL, o ambos). Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○

Prostatectomía radical (PR)

Vernooij y colaboradores en una revisión sistemática del año 2020 (AMSTAR 2: Certeza alta), evaluaron los efectos de la Prostatectomía radical (PR), comparado con vigilancia activa (VA) (Principalmente utilizada en adultos mayores con baja expectativa de vida. Se ofrecen tratamientos a complicaciones y tratamiento paliativo). Dentro de los estudios analizados incluyeron solo grupos de estudios aleatorizados, se incluyeron 2635 participantes, con una edad media de 60 a 70 años, con diagnóstico de cáncer de próstata (Estadío clínico T1 a T2, N0, M0). Se obtuvieron 4845 referencias de las cuales, 4 fueron incluidas para su análisis. Como resultado principal se evaluó el tiempo de muerte por cualquier causa. Como resultados secundarios se evaluaron, tiempo de muerte por cáncer de próstata, tiempo de progresión de la enfermedad, tiempo de metástasis, calidad de vida (síntomas Psicológicos: ansiedad y depresión. Síntomas físicos: incontinencia urinaria y disfunción sexual) (1).

Se evaluó el efecto de PR comparado con VA en pacientes con cáncer de próstata localizado, la RS incluyó 4 ensayos clínicos aleatorizados. Respecto a la mortalidad por cualquier causa se encontró que la PR reduce el riesgo de muerte por cualquier causa (HR=0,79; IC 95%: 0,70 - 0,90; 3 estudios con 1537 participantes; I²=0%; evidencia de certeza moderada). También se encontró que la PR reduce el riesgo de muerte por cáncer de próstata (HR=0,57, IC 95%: 0,44 - 0,73; 2 estudios con 1426 participantes; I²=0%; evidencia de certeza moderada). La PR puede reducir el riesgo de progresión de la enfermedad (HR=0,43; IC del 95%: 0,35 - 0,54; 2 estudios con 1426 participantes; I² = 54%; evidencia de certeza baja) (1).

La calidad de vida general a los 12 años de seguimiento es probablemente similar para ambos grupos (RR= 1,0; IC 95%: 0,85 - 1,16; 1 estudio con 339 participantes; evidencia de certeza baja). La función urinaria evaluada como incontinencia puede ser considerablemente más alta en PR comparado con VA (RR= 3,97; IC 95%: 2,34 - 6,74; 1 estudio 731 participantes; certeza de la evidencia baja). Se encontró un incremento respecto a la función sexual evaluada

como disfunción eréctil en PR respecto a VA (RR= 2,67; IC 95%: 1,63 - 4,38; 1 estudio 731 participantes; evidencia de certeza baja) (1).

La certeza de la evidencia fue moderada debido a evidencia indirecta (diferencias en años de período de reclutamiento, intervenciones y comparadores entre los estudios incluidos y la práctica clínica actual). Así mismo cuando la certeza de la evidencia fue baja se debió a riesgo de sesgo (falta de cegamiento) para los desenlaces relacionados ().

Prostatectomía radical (PR) vs radioterapia (RT)

Chen y colaboradores en una revisión del año 2017 evaluaron el efecto de radioterapia de haz externo (radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT) y radioterapia de intensidad modulada (IMRT)) comparado con prostatectomía radical (PR) en pacientes con cáncer de próstata localizado (AMSTAR II: BAJA), la RS obtuvo 1145 pacientes, incluyendo 12 estudios no aleatorizados para su análisis. Respecto a la supervivencia global fue mayor en el grupo de PR (HR= 1,60; IC 95%: 1,44 - 1,79; 6 estudios; I²=26%). Se realizaron análisis de subgrupos para supervivencia global a los 2, 5 y 10 años (OR=1,56; IC 95%: 1,13 - 2,17, I²=41%), (OR=3,18; IC 95%: 1,89 - 5,36; I²=77%) y (OR=2,55 (1,63 - 3,99; I²=77%), respectivamente. Frente a la supervivencia específica por cáncer se encontró que es mayor en PR vs radioterapia de haz externo (HR=1,73, IC 95%: 1,34 - 2,24; 8 estudios; I²=0%). Se realizaron análisis de subgrupos para supervivencia específica por cáncer a los 2, 5 y 10 años (OR=1,27; IC 95%: 0,70 - 2,31, I²=0%), (OR=1,96; IC 95%: 1,42 - 2,72; I²=0%) y (OR=2,44 (1,33 - 4,48; I²=84%), respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad bioquímica es menor en radioterapia de haz externo (HR=0,65; IC 95%: 0,51 - 0,82; 7 estudios; I²= 66%). Se realizaron análisis de subgrupos a los 2 y 5 años (OR=0,21; IC 95%: 0,13 - 0,35, I²=65%) y (OR=0,42 IC 95% 0,23 - 0,76; I²=88%), respectivamente. La certeza de la evidencia fue muy baja debido a posible sesgo de selección y deserción, inconsistencia (2).

El metaanálisis de Cozzi y colaboradores, publicado en el 2017 evaluó el efecto de prostatectomía radical (PR) comparado con braquiterapia (BT) en pacientes con cáncer de próstata localizado (AMSTAR II: CRITICAMENTE BAJA), se identificaron 84 estudios de los cuales incluyeron 8 estudios retrospectivos y 1 ECA. Para mortalidad por todas las causas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. (RR= 1,34; IC 95% 0,82-2,21; 2 estudios, 42874 pacientes; I²=94%). Para mortalidad específica por cáncer de próstata no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (RR= 1,62; IC 95%: 0,87 - 3,01; 3 estudios, 51713 pacientes; I²=59%). Respecto a recurrencia bioquímica no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. (RR= 0,77; IC 95% 0,47-1,26; 7 estudios, 4905 pacientes; I²=91%). La certeza de la evidencia fue muy baja debido a riesgo de sesgo de selección e inconsistencia (3).

La revisión sistemática de Wang y colaboradores publicada en 2020, evaluó el efecto de PR comparado con radioterapia que incluye radioterapia de haz externo (EBRT), braquiterapia

(BT) o RT combinada (EBRT + BT) pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo (AMSTAR II: BAJA). La RS incluyó 21 estudios. PR mostró más beneficios que RT en supervivencia general (HR=0,80; IC 95% 0,70 - 0,92; 16 estudios; I²=77%) y de supervivencia específica del cáncer (HR=0,72; IC 95% 0,58 - 0,90; 16 estudios; I²=80%). Respecto a recurrencia bioquímica se encontró que la PR tiene un peor resultado (HR=1,57; IC 95% 1,19 - 2,09; 3 estudios; I²=64%). Se realizó un análisis por subgrupos para puntuación Gleason alta, medida como Gleason 9-10. Para supervivencia general no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. (HR= 1,10; IC 95%: 0,90 - 1,35; 3 estudios; I²=52%), RT se asoció con una mejor supervivencia específica del cáncer (HR=1,58; IC 95% 1,09 - 2,30; 3 estudios; I²=62%). La certeza de la evidencia fue muy baja debido a riesgo de sesgo de publicación duplicada e inconsistencia (4).

El metanálisis de Zhang y colaboradores publicado en 2020, evaluó PR vs BT en pacientes con cáncer de próstata (AMSTAR II: CRITICAMENTE BAJA). Se incluyeron un total de 2 ECA y 22 estudios observacionales comparativos. 61.752 pacientes recibieron tratamiento radical primario, 45.002 fueron tratados por PR y 16.750 por BT. La mortalidad específica por cáncer de próstata fue de 1,1% para PR y 0,5% para BT (OR = 1,62; IC del 95%: 0,86 - 3,04; 3 estudios 51713 participantes; I²=59%). No hubo diferencias significativas entre los 2 grupos. La tasa de recurrencia bioquímica (BCR) incorporó un total de 8.385 pacientes. Los resultados mostraron que la BCR de los 2 grupos fue de 16,8% PR y 15,9% BT, (OR = 1,24, IC del 95%: 0,91 - 1,68; I²=77%). No hubo diferencia estadísticamente significativa. Seis estudios informaron la tasa de incontinencia urinaria con un total de 1468 pacientes. Las tasas de incontinencia urinaria en los grupos de PR y BT fueron del 21,8% y el 9,7%, respectivamente (OR = 4,62; IC del 95%: 2,33 - 9,16; I²=48%) (5).

Respecto a la tasa de disfunción eréctil se obtuvo a partir de 6 estudios que incluyeron un total de 1018 pacientes. El metanálisis mostró que la tasa de disfunción eréctil en los grupos PR y BT fue 54,5% y 31,5%, respectivamente (OR = 2,06; IC 95%: 1,15 - 3,70; I²=74%). La certeza de la evidencia fue muy baja debido principalmente a inconsistencia en los resultados (5).

Radioterapia (RT) vs vigilancia activa

Ng y colaboradores en una revisión sistemática del año 2019 compararon los tratamientos radicales (prostatectomía/radioterapia radical) vs espera vigilante/observación/monitorización activa en pacientes con cáncer de próstata localizado. De 657 artículos se incluyeron 5 estudios aleatorizados para su respectivo análisis (AMSTAR II: ALTA). La incidencia de mortalidad por todas las causas fue del 29,5% en el grupo radical y del 43,7% en el grupo conservador. Los pacientes que fueron aleatorizados al tratamiento radical tuvieron una reducción significativa en la incidencia de mortalidad por todas las causas (OR 1,37; IC 95%: 1,14 - 1,64; I²= 59%; certeza de la evidencia: baja). El tratamiento radical redujo la incidencia de mortalidad relacionada con el cáncer de próstata (OR= 1,74; IC 95%: 1,31 - 2,30; 3 estudios con 3069 pacientes; I²= 0%; certeza de evidencia: baja). Tres ECA con un total de 2831 pacientes mostraron que el

brazo de tratamiento radical redujo la incidencia de disfunción eréctil informada por el paciente (OR= 0,62; IC 95%: 0,39 - 0,98; I²= 79%; certeza de evidencia: muy baja). Tres ECA con 2786 pacientes indicaron una menor incidencia de incontinencia urinaria informada por los pacientes en los pacientes que fueron asignados al azar al tratamiento radical (OR= 0,42; IC 95%: 0,21 - 0,86; I²= 85%; certeza de evidencia: muy baja) (6).

Diferentes modalidades de radioterapia (RT)

Yin y colaboradores en el año 2019 en una revisión sistemática evaluaron el efecto de Radioterapia hipofraccionada moderada (H-RT) comparado con Radioterapia fraccionada convencional (C-RT) en pacientes con cáncer de próstata localizado (AMSTAR II: ALTA). La RS encontró 365 estudios de los cuales para el análisis final incluyó 7 ensayos clínicos aleatorizados. Respecto a la supervivencia global, seis estudios informaron sobre las tasas de SG. No hubo diferencias significativas en la SG (RR= 0,89; IC 95%: 0,78 - 1,02; I²=0%) entre H-RT y C-RT; tampoco se observó heterogeneidad (7).

Cuatro estudios informaron sobre las tasas de falla bioquímica. Los pacientes que recibieron H-RT mostraron una tasa más baja en comparación con C-RT (RR= 0,80, IC 95%: 0,68 - 0,95; I²=0%). No hubo diferencias significativas en toxicidad GI tardía (RR = 0,97; IC 95%: 0,71 - 1,33; I²= 80%) y toxicidades GU (RR = 1,04, IC del 95%: 0,87-1,24; I²= 46%) a los 5 años. Dado que existían heterogeneidades importantes, los subgrupos se analizaron en profundidad. Varios estudios han apoyado que la proporción α / β es de 4 a 6 Gy para las toxicidades tardías GI y GU. Por lo tanto, se calculó el BED 5 para las toxicidades tardías. Los estudios se dividieron en grupos de H-RT con dosis escalada (BED 5 en H-RT más alto que en C-RT) y sin grupos de H-RT con dosis escalada (BED 5 en H-RT fue menor que en C-RT). La dosis aumentada de H-RT se asoció con una mayor toxicidad tardía del GI (RR= 1,62; IC 95%: 1,26 - 2,09; I²=0%) y GU (RR= 1,28; IC 95%: 1,05 - 1,55; I²=0%), sin escalada de dosis H-RT redujo significativamente la toxicidad GI (RR = 0,81; IC 95%: 0,72 - 1,33; I²=0%) y no hubo diferencias en la toxicidad GU (RR = 1,02, IC del 95%: 0,88 - 1,20; I²=5%) La certeza de la evidencia es baja debido a la heterogeneidad (7).

Hickey y colaboradores en una revisión sistemática del año 2019 (AMSTAR 2: Certeza alta), evaluaron los efectos de la radioterapia de haz externo hipofraccionada (más de 2 Gy por fracción) comparada con la radioterapia de haz externo fraccionada convencionalmente (1,8 Gy a 2 Gy por fracción), para pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado. Dentro de los estudios analizados incluyeron comparaciones controladas aleatorias. Se obtuvieron 9009 referencias, de las cuales 10 fueron incluidas para análisis. Se estudiaron 8278 hombres (de 64 años o más). Todos los hombres tenían cáncer de próstata localizado y la mediana de seguimiento varió de 12 a 120 meses. Se realizó estratificación del riesgo de la enfermedad primaria según el estadio clínico, la puntuación de Gleason y el PSA. Cuando fue posible, se examinó el efecto de la intervención en cada una de las categorías de riesgo relevantes: bajo, intermedio, alto. Las definiciones de categoría fueron las siguientes: bajo riesgo: estadio

clínico T1c o T2a, PSA 10 ng/mL y puntuación de Gleason 6 o menos; riesgo intermedio: estadio clínico T2b, PSA 10 ng/mL a 20 ng/mL o puntuación de Gleason 7; alto riesgo: estadio clínico T2c, PSA 20 ng/ml o puntuación de Gleason de 8 a 10 (8).

El desenlace principal fue supervivencia específica del cáncer de próstata medida desde la fecha de asignación al azar hasta la fecha de muerte por cáncer de próstata. Como hallazgos secundarios, se reportaron supervivencia global medida desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de la muerte, supervivencia libre de recaída bioquímica evaluada mediante la definición de Phoenix de un aumento de 2 ng/mL o más por encima del antígeno prostático específico (PSA) después de la EBRT con o sin terapia hormonal, toxicidad gastrointestinal tardía de la radioterapia (GI) (que ocurre o dura más de 90 días después de completar la RT), toxicidad genitourinaria tardía de la radioterapia (GU) (que ocurre o dura más de 90 días después de completar la RT) (8).

Los autores reportan que el hipofraccionamiento no tiene diferencia en la supervivencia específica del cáncer de próstata (HR: 1.00, 95% CI (0.72 – 1.39) $p=0.65$, $I^2=0\%$; 7946 participantes, mediana de seguimiento 72 meses); certeza de la evidencia baja. En cuanto a la supervivencia global el hipofraccionamiento produce poca o ninguna diferencia en la supervivencia general (HR: 0.94, 95% CI (0.83 – 1.07) $p=0.85$, $I^2=0\%$; participantes = 8243; certeza de la evidencia alta. En la supervivencia libre de recaída bioquímica no se asoció a una disminución del riesgo de recaída (HR: 0.88, 95% CI (0.68 – 1.13) $p = 0.14$, $I^2 = 43\%$; 2889 participantes; mediana de seguimiento de 90 meses a 108 meses); certeza de la evidencia moderada (8).

No existe diferencia en la seguridad acerca del efecto del hipofraccionamiento sobre la toxicidad GI tardía (RR: 1.10, 95% CI (0.68 – 1.78); $p= 0.008$, $I^2=75\%$, 3843 participantes, evidencia de certeza muy baja. El hipofraccionamiento no tiene diferencia en la toxicidad GU tardía (RR: 1.05; 95% CI (0.93 – 1.18) $p=0.94$, $I^2=0\%$; 3843 participantes); certeza de la evidencia moderada (8).

BALANCE RIESGO BENEFICIO: Los expertos evaluaron la eficacia y seguridad de la prostatectomía y la radioterapia para el tratamiento de pacientes con próstata localizado o localmente avanzado y aunque los efectos secundarios pueden ser importantes, al comparar el beneficio este es mayor, por lo que las estrategias evaluadas son recomendadas. El panel formuló unos puntos de buena práctica que refuerzan la importancia de que el tratamiento de los pacientes debe realizarse en centros de alta experiencia con personal capacitado con el fin de que el tratamiento sea eficaz y seguro; y se reitera que las decisiones del tratamiento be ser de forma individualizada mediante decisión de junta multidisciplinaria.

USO DE RECURSOS: El panel considera que las intervenciones recomendadas no implican un mayor uso de recursos.

VALORES Y PREFERENCIAS DE PACIENTES: En el estudio cualitativo diseñado para la guía reporta que los pacientes expresan que los resultados anormales y las opciones terapéuticas para el cáncer localizado o localmente avanzado se deben comunicar de manera asertiva al paciente explicando los riesgos y beneficios.

APLICABILIDAD E IMPACTO EN LA EQUIDAD El panel de expertos considera que todos los miembros del personal de salud pueden aceptar las recomendaciones dado que corresponde al manejo adecuado de la patología. El tratamiento de los pacientes debe realizarse en centros especializados los cuales se encuentran en las grandes ciudades del país, por lo tanto los pacientes de áreas remotas pueden tener dificultad de acceso.

Referencias bibliográficas

1. Vernooij RWM, Lancee M, Cleves A, Dahm P, Bangma CH, Aben KKH. Radical prostatectomy versus deferred treatment for localised prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 6. Art. No: CD006590. DOI: 10.1002/14651858.CD006590.pub3.
2. 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. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20078>
3. Cozzi G, Musi G, Bianchi R, Bottero D, Brescia A, Cioffi A, Cordima G, Delor M, Di Trapani E, Ferro M, Matei DV, Russo A, Mistretta FA, De Cobelli O. Metaanálisis de estudios comparativos Resultados oncológicos de la prostatectomía radical y la braquiterapia para el cáncer de próstata localizado. *Ther Adv Urol.* 9 de octubre de 2017; 9 (11): 241-250. doi: 10.1177 / 1756287217731449. PMID: 29662542; PMCID: PMC5896855.
4. Wang, Z., Ni, Y., Chen, J. et al. La eficacia y seguridad de la prostatectomía radical y la radioterapia en el cáncer de próstata de alto riesgo: una revisión sistemática y un metanálisis. *World J Surg Onc* 18, 42 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12957-020-01824-9>
5. Zhang P, Qian B, Shi J, Xiao Y. Radical prostatectomy versus brachytherapy for clinically localized prostate cancer on oncological and functional outcomes: a meta-analysis. *Transl Androl Urol.* 2020 Apr;9(2):332-343. doi: 10.21037/tau.2020.02.15. PMID: 32420139; PMCID: PMC7215023.
6. Ng KT, Kwok PE, Teoh WY. Conservative management and radical treatment in localised prostate cancer: A systematic review with meta-analysis and trial sequential análisis. *Journal of Clinical Urology.* 2019;12:228-238. <https://doi.org/10.1177/2051415818812316>
7. Yin Z, You J, Wang Y, Zhao J, Jiang S, Zhang X, Wang P, Tao Z, Wang X, Yuan Z. Moderate hypofractionated radiotherapy vs conventional fractionated radiotherapy in localized prostate cancer: A systemic review and meta-analysis from phase III randomized trials. *Onco Targets Ther.* 15 de febrero de 2019; 12: 1259-1268. doi: 10.2147 / OTT.S181067. PMID: 30863093; PMCID: PMC6388980.
8. Hickey BE, James ML, Daly T, Soh FY, Jeffery M. Hipofraccionamiento para el cáncer de próstata clínicamente localizado. Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas 2019, número 9. Art. N°: CD011462. DOI: 10.1002/14651858.CD011462.pub2

Pregunta 8: En hombres con cáncer de próstata tratados con cirugía o radioterapia radical ¿cuáles son las intervenciones más efectivas para el manejo de la incontinencia urinaria y la disfunción sexual?

Población	Intervenciones	Desenlaces
Hombres con cáncer de próstata localizado tratados con cirugía radical o radioterapia radical que presentan incontinencia y/o disfunción sexual	- Intervenciones para manejo de incontinencia urinaria - Inhibidores de fosfodiesterasa Inyecciones intracavernosas de prostaglandinas	- Continencia - Calidad de vida - Actividad sexual

No	Recomendación 2022 - Disfunción eréctil
☒	Se debe evaluar la presencia de disfunción eréctil con cuestionarios validados previo al inicio cualquier tratamiento con intención curativa. Se debe informar al paciente acerca de las tasas de éxito, expectativas y riesgos de las intervenciones recomendadas. Punto de buena práctica
18	Se recomienda los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5i) para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata con disfunción eréctil después de recibir cirugía o radioterapia. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○
19	Se recomienda, de acuerdo a disponibilidad y factores del paciente, los dispositivos de erección por vacío (VED), o inyecciones intracavernosas, como segunda línea de tratamiento de pacientes con cáncer de próstata con disfunción eréctil posterior a cirugía o radioterapia. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○
20	Se sugiere el uso de prótesis de pene, como tercera línea del tratamiento, en los pacientes con cáncer de próstata con disfunción eréctil luego de cirugía o radioterapia. Recomendación condicional. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○
Nueva recomendación 2022 - Incontinencia	
☒	Se debe informar a los pacientes que se puede presentar incontinencia urinaria posterior al tratamiento con intención curativa, la cual puede persistir y requerir tratamiento. Punto de buena práctica
21 	Se recomienda terapia de piso pélvico específica para el manejo de los pacientes con cáncer de próstata e incontinencia urinaria. La temporalidad de la terapia debe ser individualizada. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○
22	Se sugiere como última opción terapéutica la colocación de un dispositivo anti-incontinencia para pacientes con incontinencia urinaria de esfuerzo después del tratamiento con intención curativa. Recomendación condicional. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○

INCONTINENCIA URINARIA

Reconstrucción parcial del piso pélvico sobre las tasas de continencia urinaria posterior a una prostatectomía radical por diagnóstico de cáncer de próstata.

Wu y colaboradores en una revisión sistemática del año 2017 (AMSTAR 2: Certeza alta), evaluaron el efecto de la reconstrucción total de piso pélvico en comparación con la reconstrucción parcial del piso pélvico sobre las tasas de continencia urinaria posterior a una prostatectomía radical por diagnóstico de cáncer de próstata (1).

Dentro de los estudios analizados, incluyeron ensayos clínicos aleatorizados paralelamente y semi-aleatorizados. Se incluyeron 3232 participantes aleatorizados, hombres con una edad media de 62 años (59 a 67 años), con diagnóstico de cáncer de próstata que hayan recibido alguna clase de tratamiento quirúrgico con prostatectomía radical para el diagnóstico de cáncer de próstata y que presenten incontinencia urinaria. La incontinencia urinaria fue medida a través de cuestionarios y clasificada según la cantidad de toallas absorbentes utilizadas. Se obtuvieron 365 referencias de las cuales, 39 estudios fueron clasificados como potenciales para inclusión, pero solo 10 fueron incluidos para análisis cualitativo y cuantitativo. La intervención consistió en reconstrucción total del piso pélvico. El comparador consistió en reconstrucción pélvica anterior o parcial. Los desenlaces principales reportados fueron continencia adquirida durante la primera semana después de la cirugía, 1 semana después de la cirugía, 2, 4, 12, 24 y 52 semanas después de la cirugía. Los autores reportan que no se presentaron diferencias significativas entre los grupos durante la primera semana posterior a la cirugía. OR 1.58 IC95% (0.78-3.19) $p=0.20$, $I^2= 36\%$, 2631 pacientes. Sin embargo, a partir de la primera semana posterior a la cirugía se reportan diferencias significativas que favorecen a la reconstrucción total del piso pélvico. A la semana, 640/1749 pacientes reportaron continencia total, en comparación con 128/741 de quienes fueron intervenidos con reconstrucción parcial del piso pélvico (OR 2.76 IC95% (1.73-6.53) $p=0.00004$, $I^2= 78\%$, 2631 pacientes). A las 2 semanas 144/278 pacientes, reportaron continencia total, en comparación con 91/266 de quienes fueron intervenidos con reconstrucción parcial del piso pélvico (OR 2.57 IC95% (1.74-3.80) $p=0.00001$, $I^2= 0\%$, 544 pacientes). A las 4 semanas 1460/2157 pacientes, reportaron continencia total, en comparación con 419/979 de quienes fueron intervenidos con reconstrucción parcial del piso pélvico (OR 2.61 IC95% (1.56-4.38) $p=0.005$, $I^2= 83\%$, 3136 pacientes). A las 12 semanas 1662/1892 pacientes, reportaron continencia total, en comparación con 374/707 de quienes fueron intervenidos con reconstrucción parcial del piso pélvico (OR 4.33 IC95% (2.01-9.33) $p=0.0002$, $I^2= 89\%$, 2599 pacientes). A las 24 semanas 1768/1924 pacientes, reportaron continencia total, en comparación con 477/741 de quienes fueron intervenidos con reconstrucción parcial del piso pélvico (OR 3.83 IC95% (1.54-9.55) $p=0.004$, $I^2= 90\%$, 2665 pacientes). A las 52 semanas 1790/1853 pacientes, reportaron continencia total, en comparación con 554/674 de quienes fueron intervenidos con reconstrucción parcial del piso pélvico (OR 4.10 IC95% (1.80-9.38) $p=0.0008$, $I^2= 80\%$, 2527 pacientes) (1).

Ejercicio de piso pélvico guiado supervisado sobre la incontinencia urinaria posterior a una prostatectomía radical por diagnóstico de cáncer de próstata

M.Wu y colaboradores en una revisión sistemática del año 2019 (AMSTAR 2: Certeza Alta), evaluaron el efecto del ejercicio de piso pélvico guiado supervisado sobre la incontinencia urinaria posterior a una prostatectomía radical por diagnóstico de cáncer de próstata en comparación con ejercicio pélvico no guiado personalmente. Dentro de los estudios analizados incluyeron ensayos clínicos aleatorizados paralelamente con calificación de certeza moderada-alta. Se incluyeron 2647 participantes aleatorizados, hombres sexualmente activos previo a la cirugía, con una edad media de 62 años (59 a 67 años), con diagnóstico de cáncer de próstata que hayan recibido prostatectomía radical para el tratamiento de cáncer de próstata y que presenten Incontinencia urinaria. La incontinencia urinaria fue medida a través de diferentes maneras, cantidad de toallas utilizadas al día y cuestionarios y entrevistas personalizadas de incontinencia (ICIQ-UI). Se obtuvieron 333 referencias de las cuales, 35 estudios fueron clasificados como potenciales para inclusión, pero solo 22 fueron incluidos para análisis cualitativo y cuantitativo. Los desenlaces se reportaron al mes, 3, 4 6 y 12 meses. Igualmente, se realizó el análisis del ejercicio de piso pélvico guiado supervisado con inicio previo a la cirugía continuando la intervención posterior a la cirugía y se comparó con su realización solo posterior a la realización de la prostatectomía. Al mes de la cirugía, los autores reportan que 125/460 pacientes presentaron continencia urinaria cuando fueron intervenidos con ejercicio de piso pélvico guiado supervisado, en comparación con 59/457 de los pacientes que fueron intervenidos con ejercicio pélvico no guiado personalmente (OR 2.79, IC95% (1.53-5.07) P: 0.03, I²=52%. 917 participantes). A los 3 meses de la cirugía, los autores reportan que 590/1087 pacientes presentaron continencia urinaria cuando fueron intervenidos con ejercicio de piso pélvico guiado supervisado, en comparación con 356/1046 de los pacientes que fueron intervenidos con ejercicio pélvico no guiado personalmente (OR 2.80, IC95% (1.87-4.19) P<0.00001, I²=69%. 2113 participantes). A los 4 meses de la cirugía, los autores reportan que 187/292 pacientes presentaron continencia urinaria cuando fueron intervenidos con ejercicio de piso pélvico guiado supervisado, en comparación con 132/260 de los pacientes que fueron intervenidos con ejercicio pélvico no guiado personalmente (OR 2.93, IC95% (1.19-7.22) P: 0.0002, I²=77%. 552 participantes). Los autores reportaron a los 6 meses 712/968 pacientes presentaron continencia urinaria cuando fueron intervenidos con ejercicio de piso pélvico guiado supervisado, en comparación con 529/939 de los pacientes que fueron intervenidos con ejercicio pélvico no guiado personalmente (OR 4.11, IC95% (2.24-7.55 P<0.00001, I²=74%. 1907 participantes). Y a los 12 meses, 637/856 pacientes presentaron continencia urinaria cuando fueron intervenidos con ejercicio de piso pélvico guiado supervisado, en comparación con 564/835 de los pacientes que fueron intervenidos con ejercicio pélvico no guiado personalmente (OR 2.41, IC95% (1.33-4.36 P: 0.001, I²=67%. 1691 participantes). Cuando se evaluó el ejercicio de piso pélvico guiado supervisado con inicio previo a la cirugía continuando la intervención posterior a la cirugía y se comparó con su realización solo posterior a la realización de la prostatectomía, no se reportaron diferencias significativas entre la intervención y el comparador (102/144 pacientes con intervención, 93/144 del comparador, OR 1.35, IC95% (0.41-4.40 P: 0.62, I²=79, 288 participantes) (2).

DISFUNCIÓN SEXUAL

Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5I)

Philippou y colaboradores en una revisión sistemática Cochrane del año 2018 (AMSTAR 2: Certeza alta), evaluaron los efectos de las estrategias de rehabilitación de pene para restaurar la función eréctil posterior a una prostatectomía radical por diagnóstico de cáncer de próstata. Dentro de los estudios analizados incluyeron ensayos clínicos aleatorizados paralelamente y semi-aleatorizados. Se incluyeron 1699 participantes aleatorizados, hombres sexualmente activos (según escala de IIEF) previo a la cirugía con una edad media de 67 AÑOS (33 a 92 años), con diagnóstico de cáncer de próstata (Estadío clínico T1 - T3 , N0, M0, que hayan recibido alguna clase de tratamiento quirúrgico para el diagnóstico de cáncer de próstata pero no se encuentren recibiendo tratamiento farmacológico para disfunción eréctil. Se excluyeron pacientes con prostatectomía radical realizada posteriormente a otro procedimiento quirúrgico con fines curativos para cáncer de próstata. Se obtuvieron 3542 referencias de las cuales, 46 estudios fueron clasificados como potenciales para inclusión, pero solo 8 fueron incluidos para análisis cualitativo y cuantitativo. Las intervenciones consistieron en inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5I) agendada. Los comparadores consistieron en placebo o no intervención y prostaglandina E1 (inyección intracavernosa o intrauretral). Los desenlaces principales fueron potencia autorreportada, función eréctil y eventos adversos. Como hallazgos secundarios se reportaron; calidad de vida a nivel sexual y clasificación IIEF (3).

En el análisis 1.1, los autores evaluaron la potencia autorreportada en pacientes a quienes se les administró PDE5I por horario (119/307) en comparación con placebo (117/321). RR 1.13 IC95% (0.91-1.41) $p=0.27$, $I^2= 32\%$, 628 pacientes. En cuanto a función eréctil a corto plazo, el análisis 1.2 presenta 104 pacientes de 385 que reportaron función eréctil adecuada posterior a la administración de PDE5I, en comparación con 93 pacientes de 372 a quienes se les administró placebo (RR 1.11 IC95% (0.8-1.55) $p=0.52$, $I^2= 37\%$, 757 pacientes). 5 pacientes de 240 tratados con PDE5I presentaron efectos adversos serios en comparación con 13 pacientes de 203 tratados con placebo (RR 0.32 IC95% (0.11-0.94) $p=0.04$, $I^2= 0\%$, 443 pacientes. No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes tratados con PDE5I y los pacientes a quienes se les administró placebo para los hallazgos secundarios. 30 pacientes de 59 tratados con PDE5I presentaron efectos positivos en la potencia autorreportada en comparación con 45 pacientes de 97 tratados con Prostaglandina E1 (RR 1.01 IC95% (0.79-1.52) $p=0.59$, $I^2= 0\%$, 156 pacientes. Por último, 24 pacientes de 59 tratados con PDE5I presentaron mejores resultados en el IIEF en comparación con 33 pacientes de 97 tratados con Prostaglandina E1 (RR 1.2 IC95% (0.79-1.81) $p=0.4$, $I^2= 0\%$, 156 pacientes (3).

Ejercicio en diferentes modalidades sobre la función sexual posterior a una prostatectomía radical por diagnóstico de cáncer de próstata.

Reimer y colaboradores en una revisión sistemática del año 2019 (AMSTAR 2: Certeza Media), evaluaron el efecto del ejercicio en diferentes modalidades sobre la función sexual posterior

a una prostatectomía radical por diagnóstico de cáncer de próstata. Dentro de los estudios analizados incluyeron ensayos clínicos aleatorizados paralelamente, pero no se realizó metaanálisis. Se incluyeron 1752 participantes aleatorizados (878 en el grupo de intervención y 874 en el grupo control), hombres sexualmente activos previo a la cirugía, con una edad media de 62 años (59 a 67 años), con diagnóstico de cáncer de próstata que hayan recibido prostatectomía radical para el tratamiento de cáncer de próstata y que presenten disfunción sexual poscirugía. La disfunción sexual fue medida a través de cuestionarios y entrevistas personalizadas (IIEF, EORTC QLQ-PR25, EPIC, UCLA-PCI y IIS) (4).

Se obtuvieron 6254 referencias de las cuales, 1129 estudios fueron clasificados como potenciales para inclusión, pero solo 22 fueron incluidos para análisis cualitativo. 10 ECA (46 %) realizaron intervenciones de solo ejercicio, que incluye ejercicio aeróbico, ejercicio de resistencia, aeróbico más ejercicio de resistencia, aeróbico, resistencia y flexibilidad, aeróbico, ejercicio de resistencia y flexibilidad más ejercicio de los músculos del suelo pélvico (PFME) o yoga. 4 estudios (18%) prescribieron una intervención multimodal incluyeron ejercicio, dieta y apoyo psicológico. Y otros 8 estudios (36%) incluyeron un Programa PFME después de la prostatectomía (4).

Los autores reportan que 9 de los 22 ECAs (41%) presentaron diferencias significativas entre grupos en cuanto a la actividad sexual y función sexual incluyendo libido, función eréctil y frecuencia de erección. Se observaron resultados favorables en 6 (67%) de los 10 ECAs de solo ejercicio, incluyendo estudios de intervención basados en ejercicios aeróbicos, de resistencia y de flexibilidad supervisados y ejercicios de piso pélvico durante la radioterapia, yoga durante la radioterapia, así como ejercicios aeróbicos y de resistencia supervisados durante radioterapia. Además, 1 (25 %) de los 4 estudios de intervención multimodal, que incluían restricción calórica más caminata lenta supervisada y estiramientos antes de la cirugía, y 2 (25 %) de los 8 estudios de intervención de ejercicios de piso pélvico, que incluían ejercicios de piso pélvico en el hogar con 1 sesión inicial de bio-retroalimentación o sesiones semanales de biorretroalimentación después de la prostatectomía, mostraron efectos benéficos. En 2 (15%) de los 13 estudios, que no mostraron efectos significativos entre los grupos, se ofreció al GC una intervención alternativa de ejercicios de piso pélvico de baja intensidad o instrucciones para ejercicios de piso pélvico (4).

Implante de pene

El NHS desarrolló un documento en del 2016, que tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de prótesis de pene como la última opción de tratamiento para hombres con disfunción eréctil en etapa terminal que han fracasado en el tratamiento con farmacoterapias incluyendo medicamentos orales, inyecciones intracavernosas, agentes vasoactivos intrauretrales y dispositivos de vacío externos. Se realizó una RS y se incluyeron 13 estudios de casos prospectivos y retrospectivos con lo que concluyen que la evidencia para apoyar el uso de la implantación de prótesis de pene en hombres con la disfunción eréctil es calificada con un nivel de calidad de evidencia muy bajo, ya que predominan las series de casos y no se cuenta con ensayos controlados aleatorizados. Dentro de la evidencia evaluada, algunos de los hallazgos principales fueron: Un estudio poblacional basado en (n = 53,180). (Lee,

Daniel et al, 2015) describió un aumento prevalencia de disfunción eréctil (DE) de 2001 a 2010, aunque hubo una reducción en la utilización de Prótesis de pene (PPI) del 50 % (del 4,6% al 2,3%). Esto puede reflejar el uso de otras terapias para la disfunción eréctil menos invasivas. El registro PROPER (Henry, Gerard y colaboradores, 2015) reportó que la mayoría de los pacientes sometidos a PPI han tenido una prostatectomía radical por cáncer de próstata (28%), el 21,6% es causada por diabetes, el 19,6% es causada por enfermedad cardiovascular y el 8,9% presentan diagnóstico de Enfermedad de Peyronie (8,9%). Series de casos entre el 2012 y el 2015, han demostrado la durabilidad mecánica de la prótesis. Henry y colaboradores (2012) reportaron que la tasa de supervivencia de la prótesis a cinco años para un IPP fue del 83 % (n=1069). Vitraelli y colaboradores (2013), reportaron una tasa de durabilidad protésica a 10 años del 77,6 % para la bomba táctil AMS 700 CX y 82,5% para AMS 700CXR en 80 pacientes (5).

En el 2013, Chung y colaboradores reportaron complicaciones intraquirúrgicas de un 1,1%. Garber y colaboradores (2015) reportaron 0.5% (3/600 prótesis) pacientes desarrolló un hematoma tardío después de la inserción del IPP. Chung et al. (2013) evaluaron dos tipos de prótesis inflables AMS 700CX y Coloplast Titan. Los autores reportan que el 70 % de los hombres refirieron estar satisfechos con el resultado cosmético y funcional de la prótesis de pene. Menard y colaboradores en le 2011 evaluaron una cohorte de pacientes sometidos a IPP por disfunción eréctil posterior a una prostatectomía radical comparada con pacientes con disfunción eréctil vasogénica. Los autores reportaron que después de la IPP, las puntuaciones del IIEF de los pacientes mejoraron. Sin embargo, los pacientes del grupo de prostatectomía tuvieron puntuaciones más bajas que el grupo de DE vasogénica (63,1 frente a 68,5, $p = 0,005$). La tasa de satisfacción general no fue significativa con el 86,1% satisfecho en el grupo de prostatectomía y el 90,1% en el grupo de DE vasogénica (5).

En general, se han informado altas tasas de satisfacción en numerosas series de casos. Una serie de casos prospectiva multicéntrica (Ohl y colaboradores. 2012) informó una satisfacción general a los 12 meses del 90%, con un tercio de los pacientes con diabetes mellitus. Además, el cuestionario de evaluación de la calidad de vida después del implante de prótesis de pene (Caraceni et al. 2014) informó niveles altos para los dominios funcionales (89,6 %) y dominio personal (87 %). La certeza de la evidencia es muy baja (Cerqual) (5).

El GDG actualizó la evidencia de este reporte y no encontró ensayos clínicos aleatorizados.

BALANCE RIESGO BENEFICIO: La incontinencia urinaria y la disfunción eréctil son las complicaciones más importantes para los pacientes dado que afectan su calidad de vida. Los expertos formularon recomendaciones en diferentes líneas de tratamiento, aclarando que la selección depende de la respuesta de cada paciente.

USO DE RECURSOS: El panel considera que las intervenciones recomendadas pueden tener un impacto en los recursos para el sistema y para el paciente, dado que el implante de pene no se encuentra en el plan de beneficios.

VALORES Y PREFERENCIAS DE PACIENTES: En el estudio cualitativo diseñado para la guía reporta que el cáncer de próstata, su diagnóstico y tratamiento pueden afectar a los hombres física, mental y emocionalmente, sus relaciones cercanas y su trabajo, considerándose una experiencia negativa. La actividad sexual, incontinencia urinaria y el dolor pueden considerarse como deteriorantes de la calidad de vida percibida por los pacientes. Es importante conocer y activar la red familiar del paciente como apoyo emocional para el manejo de la patología y sus complicaciones.

APLICABILIDAD E IMPACTO EN LA EQUIDAD El panel de expertos considera que todos los miembros del personal de salud pueden aceptar las recomendaciones dado que corresponde al manejo adecuado de la patología. Es posible que algunas recomendaciones como el implante de pene no sean fácilmente implementables por costos y disponibilidad en el país.

Referencias bibliográficas

1. Wu YP, Xu N, Wang ST, Chen SH, Lin YZ, Li XD, Zheng QS, Wei Y, Xue XY. The efficacy and feasibility of total reconstruction versus nontotal reconstruction of the pelvic floor on short-term and long-term urinary continence rates after radical prostatectomy: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2017 Dec 20;15(1):228. doi: 10.1186/s12957-017-1296-z. PMID: 29262863; PMCID: PMC5738806.
2. Wu ML, Wang CS, Xiao Q, Peng CH, Zeng TY. The therapeutic effect of pelvic floor muscle exercise on urinary incontinence after radical prostatectomy: a meta-analysis. *Asian J Androl*. 2019 Mar-Apr;21(2):170-176. doi: 10.4103/aja.aja_89_18. PMID: 30409959; PMCID: PMC6413553.
3. Philippou YA, Jung JH, Steggall MJ, O'Driscoll ST, Bakker CJ, Bodie JA, Dahm P. Penile rehabilitation for postprostatectomy erectile dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 23;10(10):CD012414. doi: 10.1002/14651858.CD012414.pub2. PMID: 30352488; PMCID: PMC6517112.
4. Reimer N, Zopf EM, Böwe R, Baumann FT. Effects of Exercise on Sexual Dysfunction in Patients With Prostate Cancer - A Systematic Review. *J Sex Med*. 2021 Nov;18(11):1899-1914. doi: 10.1016/j.jsxm.2021.09.001. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34654674.
5. NHS. England Specialised Services Clinical Reference Group for. (2016). Clinical Commissioning Policy: Penile prosthesis surgery for end stage erectile dysfunction. London: Specialised, T. p. (2016). NHS England. Evidence Review: Penile prosthesis surgery for end stage erectile dysfunction.

Pregunta 7: ¿Cuál es el abordaje quirúrgico más efectivo (abierto, laparoscópico, asistido por robot) en pacientes llevados a prostatectomía radical? (Actualización).

POBLACIÓN	INTERVENCIONES	DESENLACES
Hombres con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado de cualquier edad	Prostatectomía radical: • Abierta • Laparoscópica • Asistida por robot	• Supervivencia • Supervivencia libre de enfermedad • Efectos secundarios • Calidad de vida

No	Recomendación actualizada 2022
17	Se recomienda la prostatectomía radical abierta, laparoscópica o asistida por robot, en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata localizado o localmente avanzado. La selección del abordaje dependerá de la experticia del equipo médico y la disponibilidad del tratamiento. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○

Prostatectomía laparoscópica y prostatectomía asistida por robot (RARP; del inglés robotic assisted Radical prostatectomy) versus la prostatectomía radical abierta

Cao y colaboradores en una revisión sistemática del año 2019 (AMSTAR 2: Certeza alta), evaluaron los efectos perioperatorios, funcionales y resultados oncológicos de la Prostatectomía laparoscópica y prostatectomía asistida por robot (RARP; del inglés robotic assisted Radical prostatectomy) versus la prostatectomía radical abierta para el tratamiento de cáncer de próstata localizado en estudios prospectivos comparativos (1).

Dentro de los estudios analizados, incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y estudios prospectivos no aleatorizados. Se incluyeron 15 estudios con 8522 participantes en total, de los cuales 5051 pacientes fueron intervenidos con RARP o laparoscopia y 3471 fueron intervenidos con prostatectomía radical abierta. Los participantes tenían una edad media de 49 a 69 años, con diagnóstico de cáncer de próstata (Estadío clínico T1 a T3, N0, M0) que fueran programados para la realización de prostatectomía (abierto, laparoscópica o asistida por robot). La calidad de vida según síntomas urinarios (Pregunta directa del síntoma) y calidad de vida de acuerdo con síntomas sexuales (según cuestionario EPIC y IIEF 5) se reportaron como hallazgos funcionales. Como resultados perioperatorios y complicaciones se evaluaron: tiempo de duración de la cirugía, hemorragia, tasa de transfusión, duración de hospitalización, tiempo de necesidad de catéter y complicaciones generales. Como hallazgos oncológicos se reportan márgenes quirúrgicos positivos y recurrencia de pruebas bioquímicas (PSA $\geq$ 2mg/dl después de la cirugía). En cuanto al tiempo de duración de la cirugía, se

analizaron 2975 pacientes, de los cuales 2007 fueron intervenidos con RARP o laparoscopia y 968 pacientes fueron intervenidos con prostatectomía abierta la cual presentó mayor duración en tiempo quirúrgico con una DM 50.02 IC 95%(6.50-93.55) $P=0.02$, $I^2=99\%$. La laparoscopia / RARP (1953 pacientes) presentó menor tiempo de hospitalización en comparación con los 809 pacientes que fueron intervenidos con prostatectomía abierta (DM -1.18 IC95% (-2.18 a -0.19) $P=0.02$, $I^2=94\%$. 2762 pacientes). Al igual que el tiempo de hospitalización, La laparoscopia / RARP (217 pacientes) presentaron menos hemorragias perioperatorias en comparación con la prostatectomía abierta (211 pacientes), reportando una DM -749.67 IC95% (-1038.52 a -460.82) $P= < 0.00001$, $I^2=92\%$. 428 pacientes). La tasa de transfusión presentó características similares, La laparoscopia / RARP (429 pacientes) requirió menos transfusiones perioperatorias en comparación con la prostatectomía abierta (510 pacientes), reportando un OR 0.17 IC95% (0.1-0.30) $P= < 0.00001$, $I^2=0\%$. 939 pacientes) (1).

Tanto las complicaciones perioperatorias generales como las mayores no presentaron diferencias significativas entre las dos intervenciones (RARP/laparoscopia 81/602 pacientes, Prostatectomía abierta 84/673 pacientes. OR 1.08 IC95% (0.55-2.12) $P=0.82$, $I^2=70\%$. 1275 pacientes), al igual que los hallazgos funcionales; síntomas urinarios (RARP/laparoscopia 1845/2575 pacientes, Prostatectomía abierta 1176/1661 pacientes. OR 1.14 IC95% (0.9-1.31) $P=0.08$, $I^2=0\%$. 4236 pacientes) y sexuales (RARP/laparoscopia 381/2599 pacientes, Prostatectomía abierta 339/1666 pacientes. OR 1.04 IC95% (0.77-1.40) $P=0.82$, $I^2=54\%$. 4265 pacientes). Igualmente, no se encontraron diferencias significativas en los hallazgos oncológicos (1).

Ilic y colaboradores en una revisión sistemática del año 2017 (AMSTAR 2: Certeza alta), evaluaron los efectos de la Prostatectomía laparoscópica y prostatectomía asistida por robot (RALP; del inglés *robotic assisted laparoscopic prostatectomy*) versus la prostatectomía radical abierta para el tratamiento de cáncer de próstata localizado. Dentro de los estudios analizados incluyeron solo grupos de estudios aleatorizados paralelamente. Se incluyeron 446 participantes aleatorizados en total, con una edad media de 49 a 69 años, con diagnóstico de cáncer de próstata (Estadio clínico T1 a T3, N0, M0) que fueran programados para la realización de prostatectomía (abierta, laparoscópica o asistida por robot). Se obtuvieron 82 referencias de las cuales, 2 fueron incluidas para análisis cualitativo y cuantitativo. La calidad de vida según síntomas urinarios (según cuestionario EPIC-26) y certeza de vida de acuerdo con síntomas sexuales (según cuestionario EPIC, EF e IIEF) se reportaron como hallazgos principales. Como hallazgos secundarios se reportaron; Sobrevida sin recurrencia de pruebas bioquímicas ($PSA \geq 2\text{mg/dl}$ después de la cirugía), sobrevida general, complicaciones quirúrgicas (fiebre, infección o dehiscencia de suturas), complicaciones posoperatorias serias (hemorragia o complicaciones que podrían poner en riesgo la vida del paciente), dolor posoperatorio (a 1 día, 1 semana y 12 semanas de la cirugía según escala VAS), estancia hospitalaria a corto plazo (Desde la admisión al alta referente al procedimiento quirúrgico) y transfusión sanguínea a corto plazo (a un año o menos posterior a la intervención). En el análisis 1.1 se reportan 248 pacientes con intervención quirúrgica de los cuales, a 129 participantes se les realizó Prostatectomía laparoscópica o prostatectomía asistida por robot y a 119 pacientes se les

realizó prostatectomía abierta. Según los autores se reportó una diferencia de medias de MD -1.3. 95% CI (-4.65 a 2.05) $p=0.45$, $I^2=0\%$, en cuanto a la certeza de vida secundaria a síntomas urinarios (2).

El análisis 1.2 reporta 248 pacientes con intervención quirúrgica de los cuales, al igual que en la evaluación de síntomas urinarios, 129 participantes se les realizó Prostatectomía laparoscópica o prostatectomía asistida por robot y a 119 pacientes se les realizó prostatectomía abierta. Según los autores se reportó una diferencia de medias de MD 3.9. 95% CI (-1.84 a 2.05) $p=0.18$, en cuanto a la certeza de vida por función sexual. En el análisis 1.3, 6 de 157 pacientes que fueron intervenidos con Laparoscopia o RALP presentan complicaciones postoperatorias, en comparación con 14 pacientes de 151 que presentaron complicaciones postoperatorias de los pacientes a quienes se les realizó prostatectomía abierta (RR 0.41 IC95%(0.16 a 1.04) $p=0.06$, 308 pacientes). No se presentaron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a las complicaciones postoperatorias serias y dolor a los 12 días después de la cirugía.

En el análisis 1.5, los pacientes a quienes se les realizó laparoscopia/RALP presentaron menor percepción de dolor durante el día siguiente a la cirugía en comparación con la prostatectomía abierta. MD -1.05 IC95% (-1.42 a -0.68) $p=0.0001$, 423 pacientes. En el análisis 1.6 se evalúa el dolor posoperatorio a la semana de la cirugía. La laparoscopia/RALP, presenta menos percepción de dolor que la prostatectomía abierta MD -0.78 IC95% (-1.4 a -0.17) $p=0.01$, $I^2=73.9\%$, 416 pacientes. En el análisis 1.8, los pacientes a quienes se les realizó laparoscopia/RALP presentaron menor estancia hospitalaria (1.6 días) en comparación con la prostatectomía abierta (3.3 días). MD -1.72 IC95%(-2.19 a -1.25) $p=0.0001$, 308 pacientes. Finalmente, en el análisis 1.9, 7 pacientes de los 217 participantes llevados a laparoscopia/RALP, requirieron transfusión de sangre, en comparación con 38 de 211 pacientes a quienes se les intervino con prostatectomía abierta (RR 0.24, IC95%(0.12 a 0.46) $p=0.0001$, $I^2= 0\%$, 428 pacientes).

Prostatectomía laparoscópica asistida por robot (RALP; del inglés robotic assisted laparoscopic prostatectomy) comparado con la Prostatectomía laparoscópica asistida por robot con disección del espacio posterior de Douglas o Retzius-sparing RALP (RS-RALP)

Rosemberg y colaboradores en una revisión sistemática del año 2020 (AMSTAR 2: Certeza moderada), evaluaron los efectos de la Prostatectomía laparoscópica asistida por robot (RALP; del inglés *robotic assisted laparoscopic prostatectomy*) para el tratamiento de cáncer de próstata localizado, comparado con la Prostatectomía laparoscópica asistida por robot con disección del espacio posterior de Douglas o Retzius-sparing RALP (RS-RALP). Dentro de los estudios analizados incluyeron solo grupos de estudios aleatorizados paralelamente. Se incluyeron 571 participantes aleatorizados, con una edad media de 61 a 68 años, con diagnóstico de cáncer de próstata (Estadío clínico T1 a T2, N0, M0) que fueran programados para la realización de RALP o Retzius-sparing RALP (3).

Se obtuvieron 271 referencias de las cuales, 5 fueron incluidas para análisis cualitativo y cuantitativo. Los desenlaces analizados fueron La continencia urinaria (en 4 momentos: 1. A la semana de retiro del catéter vesical, 2. A los 3 meses de la cirugía. 3. A los 6 meses de la cirugía y 4. A los 12 meses de la cirugía), análisis de sensibilidad de la continencia urinaria en los 4 momentos y recuperación de potencia sexual a los 12 meses de realizada la cirugía. Igualmente, se evaluaron márgenes quirúrgicos positivos y supervivencia sin recurrencia bioquímica. En el análisis 1.1 se realiza la comparación de tratamiento RALP versus RS-RALP para tratamiento de ca prostático con el desenlace de continencia urinaria posterior a una semana después de retirado el catéter. 121 participantes de 198 del grupo de intervención RS-RALP presentaron continencia a la semana de retiro del catéter, en comparación con 71 de 212 del grupo control RALP (RR: 1.74, 95% CI (1.41 a 2.14) $p=0.00001$, $I^2=0\%$, 410 pacientes) (3).

En el análisis 1.2 se realiza la comparación de tratamiento RALP versus RS-RALP para tratamiento de ca prostático referente a la continencia urinaria posterior a 3 meses después de la cirugía. 235 participantes de 258 del grupo de intervención RS-RALP presentaron continencia urinaria a los 3 meses de realizada la cirugía, en comparación con 284 de 268 del grupo control RALP (RR: 1.33, 95% CI (1.06 a 1.68) $p=0.01$, $I^2=86\%$, 528 pacientes). A los 6 meses (análisis 1.4) no se encuentran diferencias entre los dos grupos. 207 participantes de 219 del grupo de intervención RS-RALP presentaron continencia urinaria a los 6 meses de realizada la cirugía, en comparación con 194 de 228 del grupo control RALP (RR: 1.09, 95% CI (0.979 a 1.20) $p=0.07$, $I^2=62\%$, 447 pacientes). A los 12 meses después de la cirugía tampoco se presentaron diferencias en los procedimientos quirúrgicos en cuanto a continencia urinaria. 111 de 113 participantes del grupo de intervención RS-RALP presentaron continencia a los 12 meses de realizada la cirugía, en comparación con 107 de 109 del grupo control RALP (RR: 1.021, 95% CI (0.97 a 1.04) $p=0.80$, $I^2=0\%$, 222 pacientes). El análisis de sensibilidad no presentó resultados diferentes a los previamente mencionados (3).

El análisis 1.6 realiza la comparación de tratamiento RALP versus RS-RALP para tratamiento de ca prostático en cuanto a la potencia sexual recuperada a los 12 meses después de la realización de la cirugía según los criterios de la Clasificación internacional de función eréctil (IIEF). Solo se reportó un artículo en el que los autores refieren que 13 de 30 pacientes de los pacientes a quienes se les realizó RS-RALP presentaron una mejora de la potencia sexual a los 12 meses de la cirugía, en comparación con 11 de 25 del grupo control (RR: 0.98, 95% CI (0.54 a 1.80) $p=0.78$, 55 pacientes). En el análisis 1.7 se realiza la comparación de tratamiento RS-RALP versus RALP para tratamiento de ca prostático. 39 participantes de 153 del grupo de intervención RS-RALP presentaron márgenes quirúrgicos positivos, en comparación con 20 de 155 del grupo control RALP (RR: 1.95, 95% CI (1.19 a 3.20) $p=0.008$, $I^2=0\%$, 308 pacientes). El análisis 1.8 realiza la comparación de tratamiento RS-RALP versus RALP para tratamiento de ca prostático en cuanto a la sobrevida libre de recurrencia bioquímica (PAS $\geq 0,2$ md/dl por hasta 60 meses). Los autores reportan un HR: 0.45, 95% CI (0.13 a 1.60) $p=0.22$, $I^2=32\%$, 218 pacientes) (3).

Prostatectomía laparoscópica asistida por robot (RALP; del inglés *robotic assisted laparoscopic prostatectomy*) sin reconstrucción musculo facial posterior comparado con la prostatectomía laparoscópica asistida por robot con reconstrucción musculo facial posterior

Rosemberg y colaboradores en una revisión sistemática del año 2021 (AMSTAR 2: Certeza alta), evaluaron los efectos de la Prostatectomía laparoscópica asistida por robot (RALP; del inglés *robotic assisted laparoscopic prostatectomy*) sin reconstrucción musculo facial posterior para el tratamiento de cáncer de próstata localizado, comparado con la Prostatectomía laparoscópica asistida por robot con reconstrucción musculo facial posterior. Dentro de los estudios analizados incluyeron solo grupos de estudios aleatorizados paralelamente. Se incluyeron 1085 participantes aleatorizados, con una edad media de 60 a 67 años, con diagnóstico de cáncer de próstata (Estadío clínico T1 a T2, N0, M0) que fueran programados para la realización de RALP con reconstrucción musculofacial o RALP sin reconstrucción musculofacial. Se obtuvieron 528 referencias de las cuales, 8 fueron incluidas para análisis cualitativo y cuantitativo. Los desenlaces analizados fueron La continencia urinaria (en 4 momentos: 1. A la semana de retiro del catéter vesical, 2. A los 3 meses de la cirugía. 3. A los 6 meses de la cirugía y 4. A los 12 meses de la cirugía), análisis de sensibilidad de la continencia urinaria en los 4 momentos y recuperación de potencia sexual a los 12 meses de realizada la cirugía. Igualmente, se evaluaron márgenes quirúrgicos positivos y supervivencia sin recurrencia bioquímica. En el análisis 1.1 se realiza la comparación de tratamiento RALP con reconstrucción versus RALP sin reconstrucción para tratamiento de ca prostático con el desenlace de continencia urinaria posterior a una semana después de retirado el catéter. 106 participantes de 253 del grupo de intervención(reconstrucción) RALP presentaron continencia a la semana de retiro del catéter, en comparación con 82 de 245 del grupo control RALP (RR: 1.25, 95% CI (0.90 a 1.73) $p=0.18$, $I^2=42\%$, 498 pacientes) (4).

En el análisis 1.2 se realiza la comparación de tratamiento RALP con reconstrucción versus RALP sin reconstrucción para tratamiento de ca prostático referente a la continencia urinaria posterior a 3 meses después de la cirugía. 308 participantes de 437 del grupo de intervención(reconstrucción) RALP presentaron continencia a los 3 meses de realizada la cirugía, en comparación con 284 de 405 del grupo control RALP (RR: 0.98, 95% CI (0.84 a 1.14) $p=0.78$, $I^2=67\%$, 842 pacientes). A los 6 meses (análisis 1.4) no se encuentran diferencias entre los dos grupos (RR: 1.01, 95% CI (0.97 a 1.05) $p=0.52$, $I^2=0\%$, 741 pacientes). A los 12 meses después de la cirugía tampoco se presentaron diferencias en los procedimientos quirúrgicos en cuanto a continencia urinaria. 293 de 309 participantes del grupo de intervención(reconstrucción) RALP presentaron continencia a los 12 meses de realizada la cirugía, en comparación con 269 de 293 del grupo control RALP (RR: 1.02, 95% CI (0.98 a 1.07) $p=0.33$, $I^2=25\%$, 602 pacientes). El análisis de sensibilidad no presentó diferencias significativas. El análisis 1.6 realiza la comparación de tratamiento RALP con reconstrucción versus RALP sin reconstrucción para tratamiento de ca prostático en cuanto a la potencia

sexual recuperada a los 12 meses después de la realización de la cirugía según los criterios de la Clasificación internacional de función eréctil (IIEF). Los autores reportan que 70 de 158 pacientes presentaron una mejora de la potencia sexual a los 12 meses de la cirugía, en comparación con 65 de 150 de quienes no se les realizó reconstrucción (RR: 1.02, 95% CI (0.82 a 1.26) $p=0.89$, $I^2=3\%$, 308 pacientes). En el análisis 1.7 se realiza la comparación de tratamiento RALP con reconstrucción versus RALP sin reconstrucción para tratamiento de ca prostático. 44 participantes de 264 del grupo de intervención(reconstrucción) RALP presentaron márgenes quirúrgicos positivos, en comparación con 33 de 253 del grupo control RALP (RR: 1.24, 95% CI (0.65 a 2.33) $p=0.51$, $I^2=50\%$, 517 pacientes) (4).

El análisis 1.8 realiza la comparación de tratamiento RALP con reconstrucción versus RALP sin reconstrucción para tratamiento de ca prostático en cuanto a la sobrevida libre de recurrencia bioquímica (PAS $\geq 0,2$ md/dl a los 12 meses de realizada la cirugía). Los autores reportan que 23 de 240 pacientes presentaron una sobrevida libre de recurrencia bioquímica a 60 meses en quienes se les realizó reconstrucción musculofacial posterior, en comparación con 16 de 228 de quienes no se les realizó reconstrucción (RR: 1.36, 95% CI (0.74 a 2.52) $p=0.32$, $I^2=0\%$, 468 pacientes) (4).

BALANCE RIESGO BENEFICIO: Los expertos evaluaron la eficacia y seguridad de la prostatectomía abierta, asistida por robot o con laparoscopia encontrando que las tres técnicas presentan la misma eficacia y su éxito dependen de la habilidad de los profesionales por lo que se enfatiza la importancia de que el personal que realiza la prostatectomía este capacitado.

USO DE RECURSOS: El panel considera que las intervenciones recomendadas no implican un mayor uso de recursos dado que las tres técnicas se encuentran disponibles.

VALORES Y PREFERENCIAS DE PACIENTES: En el estudio cualitativo diseñado para la guía reporta que la mayoría de los pacientes entienden las opciones terapéuticas ofrecidas y participan en la decisión. Sin embargo, se evidencia desconocimiento o falta de comprensión sobre el tratamiento, pero también sobre la etapa en que fue descubierto el cáncer, lo que puede estar asociada al nivel educativo del paciente, a la falta de mediación cultural del personal de salud cuando explica los procedimientos o a las mismas estructuras institucionales de los programas de salud que influyen en la naturalización de las relaciones jerárquicas paciente – personal. Este último debe convertirse en un aliado del paciente en el momento de dar información pertinente, con calidad y calidez, a través de la cual se brinde seguridad y apoyo sobre el diagnóstico, el tratamiento o las secuelas.

APLICABILIDAD E IMPACTO EN LA EQUIDAD El panel de expertos considera que todos los miembros del personal de salud pueden aceptar las recomendaciones dado que corresponde al manejo adecuado de la patología. El tratamiento de los pacientes debe realizarse en centros especializados los cuales se encuentran en las grandes ciudades del país, por lo tanto los pacientes de áreas remotas pueden tener dificultades de acceso.

Referencias bibliográficas

1. Cao L, Yang Z, Qi L, Chen M. Robot-assisted and laparoscopic vs open radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer: perioperative, functional, and oncological outcomes: A Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(22):e15770. doi: 10.1097/MD.00000000000015770. PMID: 31145297; PMCID: PMC6709105.
2. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep 12;9(9):CD009625. doi: 10.1002/14651858.CD009625.pub2. PMID: 28895658; PMCID: PMC6486168.
3. Rosenberg JE, Jung JH, Edgerton Z, Lee H, Lee S, Bakker CJ, Dahm P. Retzius-sparing versus standard robotic-assisted laparoscopic prostatectomy for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Aug 18;8(8):CD013641. doi: 10.1002/14651858.CD013641.pub2. PMID: 32813279; PMCID: PMC7437391.
4. Rosenberg JE, Jung JH, Lee H, Lee S, Bakker CJ, Dahm P. Posterior musculofascial reconstruction in robotic-assisted laparoscopic prostatectomy for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Aug 8;8:CD013677. doi: 10.1002/14651858.CD013677.pub2. PMID: 34365635.

Pregunta 9: En hombres con cáncer de próstata, ¿cuál es la efectividad de la terapia adyuvante a los tratamientos radicales? (Actualización).

POBLACIÓN	INTERVENCIONES	DESENLACES
Hombres con cáncer de próstata metastásico y hormonosensible, y que presentan alta carga tumoral.	• Castración farmacológica: • Análogos LHRH, Agonistas LHRH • Antiandrógenos • Docetaxel • Cabacitaxel • Tratamientos combinados: ○ GNRH+ADT ○ Antiandrogenos+Radioterapia ○ Docetaxel + Terapia supresora de andrógenos (ADT) ○ Docetaxel + Radioterapia • Castración + docetaxel + abiraterona + enzalutamida. • Otros	• Supervivencia global • Supervivencia libre de enfermedad • Supervivencia libre de progresión bioquímica • Tiempo hasta intervención de rescate • Eventos adversos • Calidad de vida

No	Recomendación actualizada 2022
23	Se recomienda el uso de radioterapia de salvamento temprano sobre la adyuvante en pacientes con cáncer de próstata después de la prostatectomía radical. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○
☒	La radioterapia adyuvante podría considerarse en pacientes con cáncer de próstata seleccionados de acuerdo a criterio de la junta multidisciplinaria. Punto de buena práctica

Resumen narrativo de la evidencia

1.Castración química: análogos y antagonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)

Zengerling y colaboradores en una RS con calidad de la evidencia AMSTAR 2 Alta comparó los efectos del degarelix en comparación con el tratamiento estándar de supresión androgénica (TSA), en pacientes mHSPC. Degarelix es un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina que conduce a la castración médica y se usa para tratar a hombres con cáncer de próstata avanzado o metastásico, o ambos. En esta RS se incluyeron 2777 participantes

aleatorizados de los 11 estudios incluidos, con diagnóstico de cáncer de próstata en etapas avanzadas que no fueron tratados previamente con TSA. No hubo restricciones en cuanto a la edad o el origen étnico de los pacientes(7). Los autores informaron de la intervención de degarelix 240 mg subcutáneo (sc) dosis inicial y dosis de mantenimiento de 80 mg sc cada cuatro semanas (o las siguientes dosis de mantenimiento: 160 mg sc mensual, 480 mg sc trimestral) con TSA, que incluyó monoterapia con castración quirúrgica o médica, monoterapia con antiandrógenos esteroideos o no esteroideos, o bloqueo máximo de andrógenos; la castración quirúrgica bilateral incluyó técnicas totales y subcapsulares (1).

La monoterapia de castración médica, se definió como una terapia de supresión de andrógenos (TSA), tratamiento con leuprorelina, goserelina, buserelina o triptorelina. La terapia antiandrogénica incluyó tanto antiandrógenos no esteroideos como antiandrógenos. Se obtuvieron 3781 referencias de las cuales 101 estudios fueron clasificados como potenciales para inclusión, pero solo 16 fueron incluidos para análisis cualitativo y cuantitativo. El desenlace principal correspondió a eventos adversos graves. Como hallazgos secundarios se reportaron: calidad de vida, evaluada mediante cuestionarios validados (EORTC QLQ-C30, SF-36 y FACT-P) específicos de la enfermedad, medida al inicio, a los seis meses, al año, a los dos años o en el seguimiento informado más largo; supervivencia específica del cáncer; progresión clínica; progresión bioquímica y otros eventos adversos (1).

Los autores reportaron eventos adversos graves (EAG) en 9 estudios, 2750 pacientes. 145 de 1616 pacientes tratados con degarelix presentaron EAG, en comparación con 129 de 1134 tratados con TSA (RR 0.80, IC 95% [0.62, 1.05] $p=0.10$), $I^2=9\%$ (1).

La calidad de vida se analizó en tres estudios, cuya evidencia fue de calidad moderada. Se incluyeron 2887 hombres, 1541 asignados a degarelix y 1346 a TSA (diferencia de medias: DM 0.06, IC 95% [-0.05 a 0.18] $p=0.28$), $I^2=39\%$. Degarelix mostró poca o ninguna diferencia clínicamente significativa entre los grupos. Después de un máximo de 14 meses no hubo datos disponibles para este resultado. Con relación a los desenlaces supervivencia específica del cáncer y progresión clínica no se encontraron datos disponibles en los estudios (1).

Otros eventos adversos fueron analizados en esta revisión. Los relacionados con el dolor en el sitio de inyección, se identificaron en ocho ensayos que incluyeron 2670 hombres. 522 pacientes de 1575 tratados con degarelix reportaron dolor en el sitio de la inyección, en comparación con 33 de 1095 pacientes tratados con TSA (RR 15.68, IC 95% [7.41, 33.17], $p<0.00001$), $I^2=63\%$, con calidad de la evidencia moderada. Los eventos adversos cardiovasculares se evaluaron en un estudio que incluyó 80 hombres con morbilidad cardiovascular preexistente. 2 de 41 pacientes tratados con degarelix presentaron eventos cardiovasculares en comparación con 13 de 39 tratados con TSA (RR 0.15, IC 95% [0.04 a 0.61] $p=0.008$) (1).

Respecto al dolor de espalda, se identificaron cinco estudios con 2102 hombres, se evidenció que 54/1225 hombres tratados con degarelix presentaron dolor de espalda en comparación

con 55/877 tratados con TSA (RR 0.66, IC 95% [0.46 a 0.96] $p = 0.03$); $I^2 = 0\%$. Otro evento analizado fue la ginecomastia, se encontró un estudio con 25 sujetos presentándose un hombre de 13 tratados con degarelix, frente a 1 de 12 tratados con TSA (RR 0.31; IC95% [0,01 a 6,94] $p = 0.46$); $I^2 =$ no aplicable (1).

Sobre el estreñimiento se encontraron cuatro estudios con 1112 hombres y se presentó en 27 de 603 pacientes tratados con degarelix en comparación con 34 de 509 en tratamiento con TSA (RR 0,75; IC 95% [0.39, 1.46] $p = 0.40$); $I^2 = 26\%$. Otro evento reportado fue diarrea: se incluyeron dos estudios con 253 hombres en los que 1 hombre de 63 tratados con degarelix presentó diarrea, en comparación con 7 de 109 tratados con TSA (RR 1,56; IC 95% [0.47, 5.18] $p = 0.47$); $I^2 = 0\%$. En cuanto al vómito, se identificaron dos estudios con 837 hombres, en los que se presentó en 24/458 tratados con degarelix en comparación con 13/379 tratados con TSA (RR 1.56; IC 95% [0.79, 3.08] $p = 0.20$); $I^2 = 0\%$ (1).

De la pérdida de interés sexual, se identificaron dos estudios con 270 hombres de los cuales 12 de 194 pacientes tratados con degarelix presentaron pérdida del interés sexual en comparación con TSA (RR 1.06; IC 95% [0.35 a 3.17] $p = 0.92$); $I^2 =$ no aplicable. Con respecto a la pérdida de la función sexual, se identificaron dos estudios con 457 hombres, de los cuales 18/265 pacientes manejados con degarelix disminuyó el dolor comparado con 11/162 TSA (RR 0.82; IC 95% [0.39 a 1.69] $p = 0.59$); $I^2 = 0\%$ (1).

La fatiga se incluyó en seis estudios con 1996 hombres y se evidenció que hay pocas o ninguna diferencia entre 72/1245 hombres en tratamiento con degarelix, en comparación con 72/751 tratados con TSA (RR 0.83; IC 95% [0.60 a 1.16] $p = 0.28$); $I^2 = 0\%$. Con respecto a los sofocos se identificaron ocho estudios con 2412 hombres y se encontró que 452 de 1446 hombres tratados con degarelix presentaron sofocos en comparación con 334 de 966 manejados con TSA (RR 0.99; IC 95% [0.86 a 1.14] $p = 0.85$); $I^2 = 21\%$ (1).

Se encontró evidencia relacionada con otra sintomatología. La disnea, se evaluó en un estudio, 182 pacientes. Ningun paciente entre 84 tratados con degarelix presentó disnea en comparación con 1 de 98 tratados con TSA (RR 0.39; IC95 % [0.02, 9.41] $p = 0.56$); I^2 no aplicable. En anemia, la evidencia se encontró en cinco estudios que incluyeron 1914 pacientes. Se observó que 7/1202 hombres tratados con degarelix presentaron anemia en comparación con 19/712 tratados con TSA (RR 0.31; IC95 % [0.13 a 0.74]); $p = 0.008$); $I^2 = 0\%$; Se evaluó el aumento en el nivel de enzimas hepáticas (medido: alanina aminotransferasa) en cuatro estudios con 1014 hombres, que encontraron cambios en 50 de 620 pacientes tratados con degarelix en comparación con 17 de 394 pacientes tratados con TSA (RR 2.15; IC95% [1.26 A 3.66] $p = 0.005$); $I^2 = 0\%$;(1).

Otros eventos encontrados fueron síntomas relacionados con el tracto urinario. En cinco estudios de 1908 pacientes se evidenció degarelix redujo la aparición de infección del tracto urinario en comparación con TSA (RR 0.47; IC95% [0.25, 0.87] $p = 0.02$); $I^2 = 10\%$, La retención

urinaria también fue evaluada en cinco estudios, 1925 pacientes. al igual que la retención urinaria (RR 0.43; IC95% [1.13 , 1.40] p = 0.16); I^2 = 0%; Para la determinación de hematuria se encontraron dos estudios, 636 pacientes(RR 1.69; IC95% [0.58 , 4.94] p = 0.33; I^2 = 0%.

Debido a que ningún estudio incluyó prospectivamente supervivencia global, los autores de la RS decidieron examinar varios resultados bajo la hipótesis de que habría riesgos o beneficios en subgrupos no establecidos a priori, mediante análisis post hoc. En este análisis se hicieron varias comparaciones, la primera de las cuales fue degarelix comparada con TSA para evaluar los siguientes resultados: mortalidad durante la realización del estudio, para la que se evaluaron cuatro estudios con 1821 pacientes. Se encontró que 11 de 1157 pacientes fallecieron en el grupo tratado con degarelix en comparación con 15 de 664 tratados con TSA (RR 0.45; IC 95% [0.21 a 0.97] p = 0.04); I^2 = 0%. La interrupción por eventos adversos se evaluó en ocho estudios con 2666 pacientes y se dio 95 de 1572 pacientes tratados con degarelix, en comparación con 65 de 1094 pacientes tratados con TSA (RR 1.11; IC95% [0.79 a 1.56] p = 0.55); I^2 = 0%; El total de eventos adversos no graves fue evaluado en ocho estudios con 2412 pacientes y se presentaron en 1029 pacientes de 1446 tratados con degarelix, en comparación con 655 de 966 pacientes tratados con TSA (RR 1.08; IC 95% [1.01 , 1.15] p = 0.02); I^2 = 49 % . Dos estudios evaluaron la progresión bioquímica ((Klotz 2008 (CS21); Xie 2016 (PANDA)), e incluyeron 691 pacientes. 41 de 349 pacientes tratados con degarelix presentaron progresión bioquímica en comparación con 66 de 342 pacientes tratados con TSA (RR 0.61; IC 95%: [0.43 a 0.87], P= 0.007); I^2 = 0%; calidad de la evidencia baja). La certeza de la evidencia se disminuyó debido a las limitaciones del estudio y la imprecisión. Además el porcentaje de hombres con cáncer de próstata localmente avanzado o metastásico fue < 80 % (1).

La segunda comparación en el análisis pos hoc fue la siguiente: degarelix comparado con terapia de supresión de andrógenos(TSA) agonistas de GnRH o terapia de supresión máxima de andrógenos. Para esta comparación se hizo un análisis de subgrupos basado en diferentes dosis y los desenlaces fueron los siguientes: Eventos adversos serios (EAS), para el que se evaluaron 9 estudios, 2951 pacientes, que presentaron EAS en 145 de 1616 pacientes tratados con degarelix, en comparación con 157 de 1335 pacientes tratados con TSA. En el análisis por subgrupos de dosis, se encontraron EAS en 48 de 732 pacientes en comparación a 80 de 734 pacientes tratados con TSA(RR 0.66, IC 95% [0.39, 1.14],p=0.13); I^2 =34%. 1 estudio de 403 pacientes encontró EAS en 24 de 202 pacientes tratados con degarelix 240mg/160mg en comparación con 28 de 201 pacientes tratados con TSA (RR 0.85 [0.51, 1.42],p=0.54); I^2 no aplicable. 2 estudios con 1082 pacientes encontraron 73 de 682 pacientes tratados con degarelix 240mg/480mg en comparación con 49 de 400 pacientes tratados con TSA (RR 0.90 [0.64, 1.26], p=0.87); I^2 = 0% (1).

Calidad de vida: se evaluaron 3 estudios, 2887 pacientes, se evaluó en 1541 pacientes tratados con degarelix en comparación a 1346 tratados con TSA presentaron una diferencia de medias (DM) de 0.06 [IC 95% -0.05, 0.18], p=0.28); I^2 = 39%, hay no hay una diferencia significativa en la calidad de vida de los pacientes del cada grupo. Por dosis, 2 estudios en 2040 pacientes encontraron que la DM en pacientes que reciben degarelix 240mg/80mg sc

mensual fue -0.03 [IC 95% -0.33, 0.18], $p=0.18$; $I^2=68\%$, no es significativa. 1 estudio con 847 pacientes encontró que con el uso de degarelix 240mg/480mg(540 pacientes) la DM era de 0.10 [-0.04, 0.24], no significativa (1).

Dolor en el sitio de la inyección: se evaluaron 8 estudios, 2670 pacientes. Se encontró dolor en 522 de 1575 pacientes tratados con degarelix, en comparación de 33 de 1095 pacientes tratados con TSA (RR 15.68 [IC 95% 7.41, 33.17]. Por dosis, se reportaron 6 estudios con 1286 pacientes; se encontró dolor en 200/691 pacientes tratados con degarelix 240mg/80mg en comparación con 22 /595 tratados con TSA (RR 14.94 [IC 95% 4.48, 49.81], $p<0.0001$); $I^2=64\%$; 1 estudio con 302 pacientes encontró que 61 de 202 pacientes tratados con degarelix 240mg/160 mg en comparación con 0/100 tratados con TSA(RR 61.20 [IC 95% 3.82, 979.36, $p=0.004$]; I^2 no aplicable. 2 estudios 1082 pacientes encontraron reportes de dolor en el sitio de la inyección con el uso de degarelix 240mg/480mg comparado con RR 15.24 [8.50, 21.31], $p=0.00001$ (1).

No se encontraron datos disponibles para los siguientes resultados: erupción cutánea, prurito, hemorragia, nocturia, polaquiuria, edema, anorexia y trastornos gastrointestinales.

2. Antiandrógenos

No hay suficiente evidencia sobre la recurrencia en los pacientes con cáncer de próstata no metastásico que son tratados con prostatectomía radical (PR). Si bien algunos hombres se curarán solo con cirugía, una proporción sustancial experimentará una recurrencia del cáncer. Nayak y colaboradores, en una revisión sistemática del año 2021 (AMSTAR 2: Calidad media), evaluaron los resultados de ensayos clínicos sobre el uso de terapia de privación de andrógenos (TPA) neoadyuvante, administrada antes o inmediatamente después de la PR comparados con la PR sola, en cuanto a mejoría en la supervivencia y en los resultados quirúrgicos en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado (2).

Se identificaron 3832 referencias de las cuales 294 fueron potenciales estudios comparativos, pero solo 15 ECAs cumplieron con criterios de elegibilidad para ser incluidos en el análisis. De ellos 11 ECAs evaluaron TPA neoadyuvante que incluyeron 2322 pacientes y cuatro evaluaron TPS adyuvante (2).

El desenlace primario fue la supervivencia libre de recurrencia del cáncer (SLR), incluida la recurrencia bioquímica (es decir, la recurrencia del PSA), la recurrencia clínica local, la metástasis clínica a distancia o la recepción de terapias de rescate, como la radioterapia. Los desenlaces secundarios incluyeron la supervivencia general (SG) y, para los estudios neoadyuvantes, el estado del margen quirúrgico, el estadio patológico del tumor y las metástasis en los ganglios linfáticos (2).

Los hallazgos se dividieron de acuerdo al tipo de terapia de privación de andrógenos analizada.

TERAPIA NEOADYUVANTE

La supervivencia libre de recurrencia (SLR): se basó en los hallazgos de cinco ECAs con 1277 pacientes, 969 muertes. Un estudio encontró un riesgo no significativo con el uso de antagonista de receptor de andrógenos (HR: 0.92, IC 95% 0.59 a 1.45, $p=0.73$). Un estudio encontró un riesgo no significativo con el uso de agonistas de receptor de GnRH (HR: 1.00, IC 95% 0.53 a 1.87, $p=1.00$). Tres estudios encontraron un riesgo no significativo con el uso de agonistas de receptor de GnRH combinado con antagonista de receptor de andrógenos (HR: 0.89, IC 95% 0.69 a 1.13, $p=0.61$); $I^2 = 0\%$. El umbral de recurrencia del PSA varió entre 0,1 ng/ml y 1,0 ng/ml con una mediana de seguimiento entre 4 a 8 años. La reducción de la recurrencia global no fue significativa (HR: 0.90, IC 95% 0.74 a 1.11, $p=0.89$), con baja heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 0\%$). Supervivencia global SG: cuatro estudios con 974 pacientes, no diferencias significativas (HR = 1.22, IC 95%: 0.62 a 2.41, $p = 0.24$). El riesgo de muerte no se redujo con el uso de TPA neoadyuvante (RR = 0.77 IC 95% 0.30 a 2.01, $p = 0.60$; $I^2 = 0\%$ (2).

En cuanto a los márgenes quirúrgicos positivos, la TPA neoadyuvante administrada durante 3 a 6 meses reduce el riesgo de presentación en comparación con ningún tratamiento (RR combinado 0.48, IC 95%: 0.41 a 0.56); heterogeneidad estadística baja ($I^2 = 23\%$). En estudios que estratificaron a los pacientes según el estadio del cáncer, la TPA neoadyuvante mejoró los márgenes para los cánceres de próstata cT2 y cT3. Los márgenes positivos variaron de 8 a 26 % con TPA neoadyuvante en comparación con 34 a 47 % sin TPA en pacientes con enfermedad cT2, y osciló entre el 8% y el 42% con TPA neoadyuvante, en comparación con el 33%-76% sin TPA en pacientes con enfermedad cT3. Extensión extraprostática patológica (EEP): Ocho estudios investigaron el estadio tumoral patológico e incluyeron 1710 pacientes. La administración de TPA neoadyuvante redujo el riesgo de EEP (RR combinado: 0.75, IC 95% 0.64 a 0.89); sin embargo, hubo heterogeneidad estadística importante en los hallazgos ($I^2 = 67\%$). Metástasis patológicas de los ganglios linfáticos: seis ensayos con 1395 pacientes. La reducción de las metástasis en los ganglios linfáticos con TPA neoadyuvante no fue estadísticamente significativa (RR combinado 0.67, IC 95% 0.43 a 1.04), con baja heterogeneidad ($I^2 = 11\%$). El análisis de los tres estudios que utilizaron TPA combinado demostró una reducción general de las metástasis en los ganglios linfáticos (RR combinado 0.61, IC 95% 0.42 a 0.90). Eventos adversos: Dos estudios describieron los efectos secundarios de la TPA. Los efectos adversos más comunes de los agonistas de la GnRH fueron enrojecimiento y aumento de la transpiración, mientras que tres de 45 pacientes abandonaron la bicalutamida debido a ginecomastia, mastodinia e intolerancia gastrointestinal. Se informó una muerte por infarto agudo de miocardio en un paciente que recibía TPA (2).

TERAPIA ADYUVANTE

Cuatro ensayos evaluaron la TPA adyuvante después de la PR. Estos ensayos evaluaron la bicalutamida durante dos años, flutamida a largo plazo, dietilestilbestrol (DES) a largo plazo o goserelina/orquiectomía (2).

Desenlace supervivencia libre de recurrencia(SLRe): Los datos de supervivencia agrupados de 4906 pacientes de tres ensayos demostraron un beneficio significativo de la ADT adyuvante en la recurrencia (HR combinado 0.65, IC 95% 0,45 a 0,93), pero hubo heterogeneidad sustancial ($I^2 = 85\%$). Se observaron mayores beneficios de TPA en pacientes con etapas más altas de la enfermedad: entre los pacientes con pT3-T4, enfermedad con ganglios negativos, TPA adyuvante retardó la recurrencia (HR 0.51, IC 95% 0.32 a 0.81). 0,71–1,01). De manera similar, se logró una significancia marginal a favor de la TPA en pacientes con enfermedad localmente avanzada (HR 0.85, IC 95% 0.71 a 1.01). En pacientes con ganglios linfáticos positivos, la recurrencia también se redujo significativamente con el tratamiento adyuvante (47 % frente a 86 %, HR 3.42, IC 95% 1.96 a 5.98, $p < 0.0001$) (2).

SG: Los datos combinados de los cuatro ensayos incluidos (5205 pacientes) no demostraron diferencias en la supervivencia entre los pacientes seguidos con observación y terapia hormonal adyuvante (HR combinado 1.02, IC 95%: 0.84 a 1.24). Los resultados entre estudios fueron moderadamente heterogéneos ($I^2=49\%$). El único estudio que encontró una mejora en la supervivencia incluyó pacientes con cáncer de próstata con ganglios positivos tratados con orquiectomía o goserelina. A los 11,9 años de mediana de seguimiento, se produjo la muerte en el 36 % de los pacientes tratados con TPA en comparación al 55% de los pacientes control. No se observó una mejora en la supervivencia en los ensayos que utilizaron dietilestilbestrol(DES) o antagonistas de los receptores de andrógenos (2).

Muerte por cancer de prostata: Tres ensayos con 4853 pacientes evaluaron la muerte por cáncer de próstata en TPA adyuvante. No hay diferencia significativa (RR combinado 0.60, IC 95% 0.31 a 1.18), estudios con heterogeneidad alta ($I^2=70$). Eventos adversos: Los efectos secundarios más comunes de la bicalutamida adyuvante fueron: mastalgia (73,7 % tratadas frente a 7,6 % con placebo) y ginecomastia (68,8 % tratado frente a 8,3 % con placebo), lo que resultó en el retiro del 29,3% y 10,0% de los pacientes del ensayo, respectivamente. Los efectos secundarios relacionados con la flutamida incluyeron náuseas, vómitos y hepatotoxicidad, y fueron la razón principal para el retiro del tratamiento. Una proporción significativamente superior de pacientes tratados con goserelina experimentaron sofocos (59% vs 0%, $p < 0,001$), ginecomastia (22% vs. 2%, $p < 0,01$), efectos gastrointestinales (26% vs. 6%, $p < 0,01$), efectos hematológicos (20 % frente a 4 %, $p = 0,02$) y aumento de peso (17% frente a 2%, $p = 0,05$), aumento en la frecuencia urinaria y también síntomas genitourinarios inespecíficos, sin embargo, todos los pacientes que experimentaron algún evento adverso fueron capaces de continuar el tratamiento (2).

Muerte por enfermedad cardiovascular: fue ligeramente mayor en los pacientes tratados con TPA (DES: 38,4 % tratados frente a 35,2 % no tratados; bicalutamida: 2,6 % tratados frente a 2,1 % no tratados; goserelina/orquiectomía: 4,3 % tratados frente a 2,0 % no tratados) (2).

3. Radioterapia (2D, 3DCRT, IMRT, IGRT)

Se encontraron dos revisiones sistemáticas que responden a esta pregunta

- Cheng y colaboradores, en una revisión sistemática del año 2022 (AMSTAR 2: Calidad baja), evaluaron la eficiencia de la radioterapia de haz externo definitiva (EBRT en inglés), en comparación con la terapia basada en prostatectomía radical (PR), en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo.
- Dentro de los estudios analizados se incluyeron revisiones sistemáticas con metaanálisis y ensayos aleatorizados controlados y se excluyeron estudios de eficacia de EBRT en pacientes tratados con braquiterapia. Después de una búsqueda sistemática se obtuvieron 1660 referencias de las cuales 173 estudios fueron clasificados como potenciales para inclusión, pero solo 17 fueron incluidos para análisis cualitativo y cuantitativo. De los 17 estudios, 16 eran retrospectivos y uno era un ECA de alta calidad. Los desenlaces fueron los efectos de la terapia basada en PR en supervivencia libre de recaída bioquímica (SLRB), supervivencia específica del cáncer (SEC) y supervivencia general (SG) y los efectos de la terapia basada en EBRT en SLRB, SEC y SG. Para los estudios que informaron la razón de riesgo (HR) se extrajeron los HR ajustados. Para otros estudios que no los informaron se usaron curvas de supervivencia y luego calcularon los HR de cada resultado.

Resultados

SLRB de terapia basada en EBRT comparada con terapia basada en PR: este desenlace se extrajo de ocho estudios, con un total de 3701 pacientes. El metanálisis mostró que los pacientes podrían beneficiarse del tratamiento basado en EBRT con un menor riesgo de falla bioquímica (HR = 0.40, IC 95% 0.24 a 0.67, $p < 0.0001$); se encontró una alta heterogeneidad entre los estudios analizados ($I^2 = 89.26\%$). Debido al pequeño número de estudios en el metanálisis, no fue posible realizar análisis de subgrupos ni ajustar un modelo de efectos mixtos con posibles fuentes de heterogeneidad como covariables.

SEC de terapia basada en EBRT comparada con terapia basada en PR: se analizaron nueve estudios con un total de 6516 pacientes que participaron en la evaluación. El metanálisis mostró que no había diferencias significativas entre los grupos (HR = 1.36, IC 95% 0.94 a 1.97, $p < 0.013$); se encontró una heterogeneidad moderada entre los estudios analizados ($I^2 = 58.54\%$). Debido al pequeño número de estudios en el metanálisis, no fue posible realizar análisis de subgrupos ni ajustar un modelo de efectos mixtos con posibles fuentes de heterogeneidad como covariables.

SG de terapia basada en EBRT comparada con terapia basada en PR: se analizaron nueve estudios con un total de 4612 pacientes que participaron en la evaluación. El metanálisis mostró que el tratamiento basado en EBRT se asoció con un riesgo significativamente mayor de mortalidad general en comparación con el tratamiento basado en PR (HR = 1.39, IC 95% 1.18 a 1.62, $p < 0.0001$); NO se encontró heterogeneidad entre los estudios analizados ($I^2 = 0\%$). Debido al pequeño número de estudios en el metanálisis, no fue posible realizar análisis

de subgrupos ni ajustar un modelo de efectos mixtos con posibles fuentes de heterogeneidad como covariables.

- Vale y colaboradores en una revisión sistemática del año 2020 (AMSTAR 2: Calidad media), evaluaron la radioterapia adyuvante (RTA) (inmediata) comparada con la radioterapia de rescate temprana (RRT), después de la prostatectomía radical (PR), en hombres con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado de riesgo intermedio o alto(10). Se incluyeron estudios que cumplieran con estos criterios: deberían incluir población asignada aleatoriamente de hombres con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado, de riesgo intermedio o alto, sin evidencia de metástasis a distancia y que se hayan sometido a una PR antes de la inscripción en el ensayo. Los ECAs deberían haber tenido como objetivo comparar el RTA versus RRT y diferida después de la PR. La aleatorización debería haber impedido el conocimiento previo del tratamiento asignado y debería haber ocurrido entre 4 semanas antes y 22 semanas después de la PR. Los hombres deberían haber tenido un PSA posoperatorio no superior a 0,2 ng/ml, y tener una o más características de alto riesgo, incluido pT en estadio 3 o 4; Gleason 7-10; PSA preoperatorio ≥ 10 ng/ml y/o márgenes quirúrgicos positivos. No deberían haber recibido radioterapia previa ni terapia de privación de andrógenos (pre o posprostatectomía).
- Dentro de los estudios analizados incluyeron tres ensayos que se centraron en diferentes resultados primarios para la población a estudio (tiempo libre de metástasis (RADICALS); supervivencia libre de eventos (GETUG-AFU 17); y falla bioquímica (RAVES), y cada uno tuvo el poder estadístico correspondiente. Vale y col reconocieron la dificultad de potenciar estos ensayos para obtener resultados definitivos a largo plazo, debido al pronóstico relativamente bueno de los hombres incluidos. Por lo tanto, los resultados se resumieron en esta revisión sistemática y se analizaron mediante la aplicación de la metodología de metanálisis prospectivo y adaptativo (FAME) de datos individuales, diseñada para limitar el sesgo en revisiones sistemáticas. El desenlace primario para esta primera etapa del metanálisis es la supervivencia libre de eventos (SLE) definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia de: recurrencia bioquímica (PSA $\geq 0,4$ ng/ml y aumento después de completar cualquier radioterapia posoperatoria); progresión clínica/progresión radiológica; inicio de un tratamiento que no sea de prueba; muerte por cáncer de próstata; o un nivel de PSA de $\geq 2,0$ ng/ml en cualquier momento después de la aleatorización. Los pacientes informados por última vez como vivos sin eventos clínicos o bioquímicos registrados o tratamiento que no fuera de prueba fueron censurados en la fecha del seguimiento más reciente. Los pacientes sin un evento de SLE que fallecieron por causas distintas al cáncer de próstata fueron censurados en la fecha de la muerte.

Resultados

Características de los estudios: se recuperaron 760 registros. Se identificó un ensayo adicional a través de la discusión con los investigadores del ensayo RADICALS-RT. Después de eliminar los duplicados y los registros claramente no elegibles, se seleccionaron siete ensayos potencialmente elegibles y se excluyeron cuatro ensayos porque realizaron una

comparación de tratamientos diferente y porque se realizaron en pacientes con enfermedad más avanzada. Tres ensayos (RADICALS-RT, GETUG-AFU 17 y RAVES), se mantuvieron como elegibles para inclusión. Las búsquedas actualizadas realizadas en 2016 identificaron otro ensayo potencialmente elegible; sin embargo, este se excluyó porque comparaba RTA con ninguna RTA. Los tres ensayos intentaron reclutar hombres con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado, con definiciones similares, pero no idénticas: RADICALS-RT ingresó a hombres con enfermedad pT3 y pT4; el ECA GETUG-AFU 17 se restringió a hombres con enfermedad pT3 o pT4a (con invasión del cuello de la vejiga) y márgenes quirúrgicos positivos (R1); y el ensayo RAVES incluyó a hombres con al menos uno de los márgenes positivos (pT2 o pT3) o extensión extracapsular (pT3). Los hombres sin extensión extracapsular fueron excluidos del ensayo GETUG AFU-17, pero no de los ensayos RAVES o RADICALS. La mediana de edad fue de 64 (GETUG-AFU 17 y RAVES) o 65 años (RADICALS-RT) con hombres de 37 a 79 años. La mayoría de los hombres tenían enfermedad en estadio pT3a o b (1719/2153, 80 %), márgenes quirúrgicos positivos (1526/2153, 71 %) y extensión extracapsular (1656/2153, 77 %).

Efectos de la sincronización de la SLE: 2053 hombres, 270 eventos. En el momento del análisis, 421 hombres (39 %) asignados aleatoriamente a RRT habían recibido radioterapia posoperatoria. La proporción de pacientes sin falla bioquímica a los 5 años fue alta (RAVES: 87 %; RADICALS-RT: 88 % y GETUG-AFU 17: 94 %). Al combinar los resultados de la SLE de los tres ensayos en un metanálisis, se obtuvo un HR de efectos fijos de 0,95 (IC 95%: 0,75 a 1,21, $p = 0,70$). Con una tasa de SLE inicial de 88 % a los 5 años, no se encontró ninguna diferencia entre RTA y RRT a los 5 años (1 %, IC 95%: -2 % a 3 %). Los resultados fueron ampliamente consistentes entre los ensayos (heterogeneidad alta: $I^2 = 42$ %); los resultados de un modelo de efectos aleatorios fueron muy similares (HR=0.89, IC 95%: 0.62 a 1.27, $p=0.52$)

4. Tratamientos combinados:

a. GNRH+ADT

b. Antiandrógenos + radioterapia

Dos revisiones sistemáticas dieron respuesta a estas combinaciones:

Nayak 2021(resultados ya referidos) (2).

No hay suficiente evidencia sobre las diferentes terapias para el manejo de las metástasis en cáncer de próstata sensible a hormonas (mHSPC), incluyendo radioterapia de próstata. Burdett y colaboradores, en una revisión sistemática del año 2019(AMSTAR 2: Calidad baja), evaluaron resultados de ensayos clínicos para el tratamiento de estos pacientes comparando los efectos de agregar radioterapia prostática a terapia de privación de andrógenos (TPA) en hombres con mHSPC versus solo TPA. Los resultados se analizaron mediante la aplicación de la metodología de metanálisis prospectivo y adaptativo (FAME), diseñada para limitar el sesgo en revisiones sistemáticas. Dentro de los estudios analizados incluyeron ensayos controlados aleatorizados que asignaron al azar a hombres

con mHSPC, comenzando o respondiendo a la terapia hormonal de primera línea y compararon radioterapia prostática más TPA versus solo TPA. Pruebas que incluyen agentes adicionales (p. ej., docetaxel, abiraterona) también fueron elegibles, siempre que se usaran los mismos agentes adicionales en ambos tratamientos. Algunos ensayos elegibles evaluaron los efectos de la radioterapia prostática junto con otros agentes. Para permitir la posibilidad de una interacción entre estos diferentes tratamientos, se revisó los efectos de la radioterapia prostática mediante dos comparaciones: Comparación A: Radioterapia de próstata + TPA comparado con TPA sola. Comparación B: Radioterapia de próstata + otro(s) agente(s) + TPA comparado con (mismo) otro(s) agente(s) + TPA sola. Se identificaron 19830 referencias de las cuales 7 fueron potenciales estudios comparativos.

Se encontraron tres ECA compatibles para la comparación A: STAMPEDE, HORRAD y PEACE-1; se encontraron dos ECAs para la comparación B: STAMPEDE y PEACE-1. Sin embargo, al momento de analizar los estudios solo se encontraron resultados de STAMPEDE y HORRAD (usados para la comparación A) y no se realizó la comparación B. El resultado primario fue la supervivencia, definida como el tiempo desde aleatorización a muerte por cualquier causa. Los resultados secundarios fueron supervivencia libre de progresión (SLP), definida como el tiempo desde la aleatorización a la primera progresión sintomática, clínica o radiológica, o la muerte (excluyendo la progresión bioquímica); progresión bioquímica, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera progresión bioquímica (antígeno prostático [PSA]); y supervivencia libre de fallas (SLF), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera progresión bioquímica, clínica o radiológica. También intentaron describir la toxicidad aguda en el brazo de radioterapia (RT).

Supervivencia: se basó en 2126 hombres, 969 muertes. No se mejoró con la adición de RT (HR = 0.92, IC 95% 0.81 a 1.04, $p = 0.19$); tampoco se extendió la SLP: se basó en 2126 hombres, 1305 eventos (HR = 0.94, IC 95%: 0.84 a 1.05, $p = 0.24$). En cuanto a la progresión bioquímica, basada en 2126 hombres y 1533 eventos, se encontró beneficio con significado estadístico (HR = 0.74, IC 95% 0.67 a 0.82, $p = 0.94 \times 10^{-8}$), lo que se traduce en una mejora absoluta de 11 (7–14) % a los 3 años del 25% al 36 %. De forma similar, la SLF encontró beneficio: se basó en 2126 hombres y 1662 eventos y su HR = 0.76, IC 95%: 0.69 a 0.84, $p = 0.64 \times 10^{-7}$ fue significativa. Toxicidad: al momento del estudio los resultados de toxicidad aún no estaban disponibles para HORRAD. Según los resultados recopilados de STAMPEDE, el 4 % de los hombres que recibieron radioterapia prostática tuvieron toxicidad vesical aguda grave y el 1 % toxicidad intestinal aguda grave (escala RTOG). Los resultados informados de STAMPEDE mostraron que el 4% de los hombres tenían efectos tardíos graves.

Análisis por subgrupos

No hubo pruebas de que el efecto de la radioterapia prostática sobre la supervivencia varíe según los subgrupos preespecificados: edad (HR de interacción = 0.89, IC 95%: 0.68 a 1.15, $p = 0.37$), estado funcional (HR de interacción = 1.05, IC 95%: 0.79 a 1.40, $p = 0.71$), estadio T clínico (HR de interacción = 1.09, IC 95% 0.88 a 1.35, $p = 0.45$) y puntuación de Gleason (HR

de interacción = 0.85, IC 95% 0.61– a 1.20, $p = 0.35$) Como el ensayo HORRAD recopiló el número de metástasis óseas en tres categorías preespecificadas (<5, 5–15 y >15), y el ensayo STAMPEDE recopiló el número absoluto de metástasis hasta 9 y luego >9, se recopilaron resultados compatibles de ambos ensayos para los análisis planificados (<5, 5). El efecto de la radioterapia prostática sobre la supervivencia varió según el número de metástasis óseas (HR de interacción = 1.47, (IC 95%: 1.11 a 1.94), $p = 0.007$), observándose un beneficio en hombres con menos de cinco metástasis óseas (HR = 0.73, (IC 95%: 0.58 a 0.92), $p = 0.0071$), con mejoría absoluta del 7 % (IC 95%: 2–11 %) a los 3 años de supervivencia (del 70 % al 77 %). Un análisis exploratorio que utilizó la definición HORRAD [proporcionó evidencia de que el efecto de la radioterapia prostática en la supervivencia varió según el volumen de la enfermedad (HR de interacción = 1.44, (IC 95%: 1.07 a 1.95), $p = 0.017$), que fue apoyado por análisis similares de SLP (HR = 1.28, (IC 95%: 1.00 a 1.64, $p = 0.05$) y SLF (HR = 1.40, (IC 95%: 1.12 a 1.74, $p = 0.003$)).

c. Doxetacel + Radioterapia

Zhang y colaboradores, en una revisión sistemática del año 2021 (AMSTAR 2: Calidad críticamente baja), evaluaron la quimioterapia adyuvante o docetaxel comparada con el tratamiento estándar, en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo después de la terapia local primaria.

Dentro de los estudios analizados se incluyeron ensayos aleatorizados controlados donde la estimación del riesgo se informó como una razón de riesgo (HR) con un intervalo de confianza del 95 % o aquellos en los que la curva de supervivencia y los datos relacionados fueron utilizados para calcular HR indirectamente; estudios que evaluaran la quimioterapia para cáncer de próstata, con un tratamiento inicial fuese prostatectomía radical (PR) o radioterapia. Después de una búsqueda sistemática se obtuvieron 1238 referencias de las cuales 77 estudios fueron clasificados como potenciales para inclusión, pero solo 7 fueron incluidos para análisis cualitativo y cuantitativo. El desenlace principal fue supervivencia libre de progresión radiológica (SLP radiológica), que se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera detección de metástasis a distancia o muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero. Los desenlaces secundarios fueron: supervivencia global (SG) que se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa y supervivencia libre de enfermedad (SLE) definida como la primera aparición de falla bioquímica (basada en PSA), falla local o distante, o muerte resultante de cualquier causa. Los autores reportan que para el desenlace principal, supervivencia global (SG) se incluyeron 6 ECAs que no mostraron un aumento significativo de la SG en pacientes tratados con quimioterapia adyuvante versus los pacientes tratados con la terapia habitual (HR 0.87, IC 95% (0.2 a 1.05) $p=0.15$; $I^2= 12\%$).

En cuanto al docetaxel, se notó una leve mejoría: HR 0.79, IC 95% (0.63 a 0.8) $p=0.03$; $I^2= 22\%$. No se encontró una mejoría significativa durante el tratamiento inicial de quimioterapia y cirugía: HR 0.95, IC 95% (0.73 a 1.24) $p=0.72$; $I^2= 0\%$. El desenlace

secundario, supervivencia libre de enfermedad (SLE), no mostró una prolongación, al uso de quimioterapia adyuvante versus tratamiento estándar (HR: 0,89; IC 95% (0.75 a 1.06); $p = 0,18$; I² =22%). Tampoco se extendió el tiempo en la supervivencia libre de recurrencia bioquímica (HR: 0.85; IC 95% (0.68 a 1.06); $p = 0.16$)

BALANCE RIESGO BENEFICIO: Los expertos expresan la importancia de la terapia adyuvante de los tratamientos radicales y el beneficio identificado en términos de supervivencia en pacientes con cáncer de próstata después de la terapia radical. Se pueden presentar efectos secundarios importantes sin embargo son mayores los beneficios.

USO DE RECURSOS: El panel considera que las intervenciones recomendadas no implican un mayor uso de recursos dado que la radioterapia de salvamento se encuentra disponible.

VALORES Y PREFERENCIAS DE PACIENTES: En el estudio cualitativo diseñado para la guía reporta que el diagnóstico puede resultar emocionalmente conflictivo y los tratamientos no están exentos de efectos secundarios, que generan en el hombre sentimientos de vulnerabilidad y este cáncer, en particular, involucra aspectos relacionados con su idea de masculinidad.

APLICABILIDAD E IMPACTO EN LA EQUIDAD El panel de expertos considera que todos los miembros del personal de salud pueden aceptar las recomendaciones dado que corresponde al manejo adecuado de la patología. El tratamiento de los pacientes debe realizarse en centros especializados los cuales se encuentran en las grandes ciudades del país, por lo tanto los pacientes de áreas remotas pueden tener dificultades de acceso.

Referencias bibliográficas

1. Zengerling F, Jakob JJ, Schmidt S, Meerpohl JJ, Blümle A, Schmucker C, et al. Degarelix for treating advanced hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Aug 5;8:CD012548.
2. Nayak AL, Flaman AS, Mallick R, Lavallée LT, Fergusson DA, Cagiannos I, et al. Do androgen-directed therapies improve outcomes in prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy? A systematic review and meta-analysis. *Can Urol Assoc J*. 2021 Aug;15(8):269–79.

Pregunta 10: En hombres con cáncer de próstata, metastásico y hormonosensible y con alta y baja carga tumoral ¿cuál es la efectividad de la terapia? (Pregunta nueva).

Población	Intervención	Comparación	Desenlace
Hombres con cáncer de próstata metastásico hormonosensible y con alta y baja carga tumoral	• Docetaxel + corticosteroides • Enzalutamida • Abiraterona • Apalutamida • Bicalutamida • Ciproterona • Flutamida • Dietilestilbrestol	• Docetaxel + corticosteroides • Enzalutamida • Abiraterona • Apalutamida • Bicalutamida • Ciproterona • Flutamida • Dietilestilbrestol	• Supervivencia global • Supervivencia libre de progresión radiológica • Supervivencia libre de recaída bioquímica • Supervivencia libre de eventos esqueléticos (fractura, compresión medular, necesidad de radioterapia, cirugía ósea) • Eventos adversos (toxicidad) • Calidad de vida

No	Nueva recomendación 2022
24	Se recomienda utilizar una terapia combinada con terapia de supresión androgénica (farmacológica o quirúrgica) más un agente hormonal de nueva generación en pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○
25	Se recomienda utilizar, de manera individualizada, un tratamiento combinado con terapia de privación androgénica (farmacológica o quirúrgica), más un agente hormonal de nueva generación y taxanos en pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico de alta carga tumoral (especialmente en pacientes con cáncer metastásicos al momento del diagnóstico). Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○
☒	La selección del fármaco depende de la edad, las comorbilidades, polifarmacia y la fragilidad de los pacientes con cáncer de próstata. Punto de buena práctica

Actualización 2022

La presentación de los resultados se hizo de manera narrativa, de acuerdo a la carga o volumen tumoral de los pacientes y a las siguientes intervenciones: Docetaxel mas corticosteroides, Enzalutamida, Abiraterona, Apalutamida, Bicalutamida, Ciproterona, Flutamida, Dietilestilbrestol Según el estudio CHAARTED (Chemohormonal Therapy Versus Androgen Ablation

Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer), el cancer de próstata metastásico hormonosensible (mHSPC en inglés) se clasifica como enfermedad de alto o bajo volumen:

- mHSPC de alto volumen se ha definido como la presencia de metástasis viscerales o ≥ 4 lesiones óseas con ≥ 1 más allá de los cuerpos vertebrales y la pelvis.
- mHSPC de bajo volumen significa cualquier cosa distinta de la que se ajusta a los criterios para mHSPC de alto volumen, por ejemplo, cuatro o más lesiones óseas con una o más lesiones en cualquier cuerpo estructura más allá de la columna o la pelvis, o enfermedad visceral (no ganglionar) evaluada mediante gammagrafía ósea y tomografía computarizada (TC).
- No está claro si la enfermedad oligometastásica puede atribuirse a enfermedad de bajo o alto volumen. Sin embargo se ha propuesto que se integre al grupo de bajo volumen(Verzoni 2022)

Efectividad de la terapia en pacientes metastásicos y homonosensibles con alta carga tumoral

1. Docetaxel mas corticosteroides. Un ECA farmacocinético cruzado prospectivo, aleatorizado, calidad de evidencia baja, investigó la exposición a docetaxel con prednisona concomitante, en comparación con la monoterapia con docetaxel en hombres con cáncer de próstata metastásico. Se incluyeron pacientes > 18 años, con cáncer de próstata metastásico confirmado histológicamente, tanto hormonosensible como resistente a la castración, con una calificación de 0 o 1 en la escala de desempeño del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), con órganos funcionalmente sanos. Como resultado primario se encontró que la exposición durante el tratamiento con docetaxel con prednisona concomitante (ABC 0-inf de 2784 ng*h/mL, IC 95% 2436 a 3183 ng*h/mL) en comparación con la monoterapia con docetaxel (ABC 0-inf de 2647 ng*h/mL, IC 95% 2377 a 2949 ng*h/mL) son igual de eficaces. Como hallazgo secundario el análisis exploratorio no mostró diferencias de toxicidad entre la monoterapia con docetaxel y los ciclos de docetaxel con prednisona(1).

2. Enzalutamida. No se encontró una revisión sistemática que tenga enzalutamida como intervención en la población a estudio, sin embargo se consideran los criterios para dos estudios clínicos controlados que si la incluyen:

_ El estudio de Davis y colaboradores (2019) es un ECA llamado ENZAMET (RoB2 = bajo) aleatorizado, etiqueta abierta, fase III, que comparó enzalutamida o una terapia estándar con antiandrógenos no esteroideos. Se aleatorizaron 1125 hombres, el tiempo mediano de seguimiento fue de 34 meses. El desenlace principal fue la supervivencia global (SG) medido como el intervalo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa o hasta la fecha en la que se supo por última vez que el paciente estaba vivo. El desenlace secundario fue la supervivencia libre de progresión del PSA(SLP_PSA), que se midió como el intervalo desde la aleatorización hasta el evento más temprano de progresión del PSA según los criterios del

Prostate Cancer Working Group 2. Los datos de eventos adversos se recogieron durante el período de tratamiento, con una evaluación de seguridad final de 30 a 42 días después de la interrupción del régimen de prueba. Se incluyeron análisis interinos y la asociación se estimó mediante el HR (2).

Resultados: la SG fue de 102 muertes en el grupo de enzalutamida (ENZ) y 143 muertes en el grupo de tratamiento estándar; HR 0.67 (IC 95%, 0.52 a 0.86), $p=0.002$. La SLP_PSA a tres años fue de 67% (ENZ) y 37% (174 y 333 eventos, respectivamente); HR, 0.39 (IC 95%, 0.33 a 0.47) $p<0.001$. La tasa de supervivencia libre de progresión fue de 167 (68% ENZ) y 320 (41%); HR, 0.40 (IC 95%, 0.33 a 0.49,) $p<0.001$. Eventos adversos: la interrupción del tratamiento debido a eventos adversos en el grupo de enzalutamida fue mayor que en el grupo de atención estándar (33 y 14 eventos, respectivamente). Se produjeron convulsiones en 7 pacientes en el grupo de enzalutamida (1%) y en ningún paciente en el grupo de atención estándar (2).

_El estudio de Armstrong (2019) (RoB2 = bajo), denominado ARCHES es un estudio multinacional, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo. Incluyó pacientes adultos (definidos de acuerdo con la regulación local) con adenocarcinoma de próstata confirmado con patología (+), sin diferenciación neuroendocrina, o características de células de sello o de células pequeñas, y un puntaje de estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group de 0 o 1. Los pacientes elegibles tenían enfermedad metastásica hormonosensible de novo o posrecurrencia (3).

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir enzalutamida (160 mg/día) + TPA o placebo + TPA, estratificados por volumen de la enfermedad (bajo versus alto) y quimioterapia previa con docetaxel para el cáncer de próstata (ningún ciclo, uno a cinco ciclos o seis ciclos). La enfermedad de alto volumen se definió como la presencia de metástasis que involucra lesiones en vísceras o, en ausencia de lesiones viscerales, cuatro o más lesiones óseas, una o más de las cuales deben haber estado en una estructura ósea más allá de la columna vertebral y el hueso pélvico, por criterios CHAARTED. El desenlace final primario fue la SLP, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia objetiva de progresión radiográfica de la enfermedad según lo evaluado por una revisión central independiente, o la muerte (definida como la muerte por cualquier causa dentro de las 24 semanas posteriores a la interrupción del fármaco del estudio), lo que ocurriera primero. Tiempo de seguimiento: 24 semanas desde la interrupción del fármaco del estudio, progresión radiográfica al inicio semanas 13 y c/12 semanas posteriores. Calidad de vida: Evaluaciones PRO, como la FACT-P, Cuestionario de Calidad de Vida Específica de la Próstata, Cuestionario Breve para la Evaluación del Dolor (BPI-SF en inglés), se completaron al inicio, sem13 y cada 12sem. Los eventos adversos (EA) fueron calificados de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (versión 4.03) (3).

Resultados: el riesgo de progresión radiográfica o muerte se redujo significativamente con enzalutamida más TPA versus placebo más TPA (HR 0,39; IC 95%, 0,30 a 0,50; $p < 0,001$;

mediana= no alcanzado vs 19,0 meses). Supervivencia libre de progresión radiográfica: fue informada por subgrupos preespecificados sobre la base del volumen de la enfermedad y la terapia previa con docetaxel. Enzalutamida más TPA redujo significativamente el riesgo de progresión del antígeno prostático específico (APE), el inicio de nueva terapia antineoplásica, primer evento esquelético sintomático, resistencia a la castración y reducción del riesgo de progresión del dolor. Se logró un nivel de APE indetectable y/o una respuesta objetiva al usar enzalutamida más TPA ($p < .001$). Se informaron eventos adversos de grado 3 o mayores en el 24,3 % de los pacientes que recibieron enzalutamida más TPA frente al 25,6 % de los pacientes que recibieron placebo más TPA, sin reacciones adversas o eventos inesperados. Los pacientes en ambos grupos de tratamiento informaron un alto nivel inicial de calidad de vida, sostenida en el tiempo (3).

3. Abiraterone: una revisión sistemática (Sathianathen 2020) (4) (AMSTAR 2: Calidad de la Evidencia Alta), evaluó los efectos del acetato de abiraterona y prednisona en combinación con TPA comparada con TPA sola (con agonistas o antagonistas de LHRH; monoterapia con antiandrógenos no esteroideos; combinación de antiandrógeno más agonista de la LHRH [bloqueo avanzado de andrógenos] u orquiectomía bilateral) (4).

Se incluyeron 2201 hombres con cáncer de próstata metastásico, hormonosensible, provenientes de dos ensayos que se asignaron a recibir acetato de abiraterona 1000 mg una vez al día y prednisona en dosis bajas (5 mg) además de TPA o TPA sola. Los desenlaces principales fueron: tiempo hasta la muerte por cualquier causa y calidad de vida. Los desenlaces secundarios fueron tiempo hasta la muerte por cáncer de próstata, y el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (4).

Los resultados de interés se resumen así:

- a. Tiempo hasta la muerte por cualquier causa: Dos ECA, 2201 hombres. El acetato de abiraterona más TPA redujo la probabilidad de morir por cualquier causa respecto a la TPA sola (HR=0,64, IC 95%: 0,56 a 0,73; $p < 0,00001$); supervivencia a cinco años para el cáncer de próstata en estadio IV e), el acetato de abiraterona resultó en 163 muertes menos (IC 95%: -210 a -115) por todas las causas por cada 1000 hombres.
- b. Calidad de vida
Un ECA, 838 hombres, midió la calidad de vida con el cuestionario FACT-P (Fizazi 2017). El acetato de abiraterona además de la TPA probablemente resulte en una pequeña mejoría, no clínicamente significativa, en la calidad de vida a los 12 meses en comparación con la TPA sola (diferencia media [DM] 2,90 puntos, IC 95%: 0,11 a 5,60); calidad de la evidencia moderada) suponiendo una diferencia clínicamente importante mínima de 6 a 10 (Cella 2009). La certeza de la evidencia se disminuyó debido a preocupaciones con respecto al posible sesgo de deserción.
- c. Eventos adversos de grados III a V
Un ECA (Fizazi 2017), 1199 hombres. El acetato de abiraterona además de la TPA aumenta el riesgo de eventos adversos de grado III a V en comparación con la TPA

sola (RR = 1,34; IC 95%: 1,22 a 1,47); calidad de la evidencia alta. Esto corresponde a 162 eventos adversos de grados III a IV más (IC 95%: 105 a 224) por cada 1000 hombres tratados con abiraterona acetato y TPA en comparación con TPA solo, en una mediana de seguimiento de 30 meses.

d. Tiempo hasta la muerte por cáncer de próstata

Dos ECA, 2201 hombres revisaron este desenlace. El acetato de abiraterona además de la TPA probablemente reduce la probabilidad de muerte específica por cáncer de próstata en comparación con la TPA sola (HR 0,58; IC 95%: 0,50 a 0,68); calidad de la evidencia moderada. En comparación con la tasa de eventos en el grupo de control del ensayo LATITUDE con una mediana de seguimiento de 30,4 meses, la adición de acetato de abiraterona resultó en 120 muertes menos (IC 95%: -145 a -90) por cáncer de próstata por cada 1000 hombres con cáncer de próstata metastásico sensible a las hormonas (Fizazi 2017).

e. Tiempo hasta la progresión de la enfermedad

Dos ensayos, 2201 hombres. El acetato de abiraterona más TPA reduce la probabilidad de progresión de la enfermedad en comparación con la TPA sola (HR 0,35; IC 95%: 0,26 a 0,49). evidencia de certeza moderada). En comparación con la tasa de eventos de tres años en el grupo de control del ensayo STAMPEDE, la adición de acetato de abiraterona resultó en 369 menos (IC del 95 %: -456 a -256) incidentes de progresión de la enfermedad por cada 1000 hombres con cáncer de próstata metastásico hormonosensible la evidencia se disminuyó debido a al posible sesgo de detección.

Interrupción del tratamiento debido a eventos adversos

Un ECA, 1199 hombres. El acetato de abiraterona + TPA probablemente aumenta el riesgo de interrumpir el tratamiento debido a eventos adversos en comparación con la TPA sola (RR 1,50; IC 95%: 1,17 a 1,92); calidad de la evidencia moderada se disminuyó debido a preocupaciones con respecto al posible sesgo de detección y la imprecisión. Esto corresponde a 51 hombres más (IC 95%: 17 a 93) que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos por cada 1000 hombres tratados con acetato de abiraterona y TPA en comparación con TPA sola, en una mediana de seguimiento de 30 meses.

Se realizó un análisis por subgrupos, por volumen de metástasis, aunque no se pudieron incluir todos los desenlaces. Los resultados para enfermedad de alto volumen son los siguientes:

- Tiempo hasta la muerte por cualquier causa: la probabilidad de morir por cualquier causa para los hombres con bajo volumen de metástasis fue HR 0,68 (IC 95%: 0,50 a 0,91); La evidencia estadística de heterogeneidad no fue significativa ($P = 0,56$; $I^2 = 0\%$).
- Calidad de vida: La diferencia promedio en las puntuaciones FACT-P fue de 3,68 (IC del 95%: 0,73 a 6,63), para los hombres que recibieron abiraterona. La evidencia estadística de heterogeneidad no fue significativa ($p = 0,23$; $I^2 = 29\%$).

- Tiempo hasta la muerte por cáncer de próstata: para los hombres con enfermedad de alto volumen fue HR 0,57 (IC del 95%: 0,49 a 0,67). La evidencia estadística de heterogeneidad no fue significativa ($p = 0,50$; $I^2 = 0\%$).

4. Degarelix

Se encontró una RS (5) que comparó los efectos del degarelix en comparación con el tratamiento estándar de supresión androgénica (TSA) en pacientes mHSPC. Se incluyeron 2777 participantes aleatorizados de los 11 estudios incluidos, con diagnóstico de cáncer de próstata en etapas avanzadas que no fueron tratados previamente con TSA. No hubo restricciones en cuanto a la edad o el origen étnico de los pacientes.

Con respecto a la intervención, se comparó degarelix 240 mg subcutáneo (sc) dosis inicial y dosis de mantenimiento de 80 mg sc cada cuatro semanas (o las siguientes dosis de mantenimiento: 160 mg sc mensual, 480 mg sc trimestral) con TSA, que incluyó monoterapia con castración quirúrgica o médica, monoterapia con antiandrógenos esteroides o no esteroideos, o bloqueo máximo de andrógenos; la castración quirúrgica bilateral incluyó técnicas totales y subcapsulares. En cuanto a la monoterapia de castración médica, se definió como una terapia de supresión de andrógenos con leuprorelina, goserelina, buserelina o triptorelina. La terapia antiandrogénica incluyó tanto antiandrógenos no esteroideos como antiandrógenos (5).

Respecto a la búsqueda se obtuvieron 3781 referencias de las cuales 101 estudios fueron clasificados como potenciales para inclusión, pero solo 16 fueron incluidos para análisis cualitativo y cuantitativo. Los desenlaces principales fueron supervivencia global y eventos adversos graves. Como hallazgos secundarios se reportaron: calidad de vida, evaluada mediante cuestionarios validados (EORTC QLQ-C30, SF-36 y FACT-P) específicos de la enfermedad, medida al inicio, a los seis meses, al año, a los dos años o en el seguimiento informado más largo; supervivencia específica del cáncer; progresión clínica; progresión bioquímica y otros eventos adversos (5).

Resultados: Los autores de la RS reportaron que en ninguno de los estudios se planeó evaluar la supervivencia global. En cuanto a los eventos adversos graves, se incluyeron nueve ensayos que evaluaron 2750 hombres, 1616 asignados a degarelix y 1134 a TSA RR 0.80, IC 95% [0.62, 1.05] $p=0.10$, $I^2=9\%$, con un total de eventos de 145/129. Esto correspondió a una diferencia de riesgo con degarelix de 23 eventos graves menos por cada 1000 participantes en un tiempo de seguimiento de 14 meses (43 menos a 6 más). Con referencia a los desenlaces: supervivencia específica del cáncer y progresión clínica no se encontraron datos disponibles (5).

La calidad de vida se analizó en tres estudios, cuya evidencia fue de calidad moderada. Se analizaron 2887 hombres, 1541 asignados a degarelix y 1346 a TSA (diferencia de medias 0.06, IC 95% [-0.05 a 0.18] $p=0.28$, $I^2=39\%$). Degarelix mostró poca o ninguna diferencia clínicamente significativa entre los grupos. Después de un máximo de 14 meses no hubo datos disponibles para este resultado (5).

Otros eventos adversos fueron analizados en esta revisión. En cuanto a los relacionados con el dolor en el sitio de inyección, se identificaron ocho ensayos que evaluaron 2670 hombres (RR 15.68, IC 95% [7.41, 33.17]) $p=0.10$, $I^2=63\%$, con calidad de la evidencia moderada. Esto correspondió a una diferencia de riesgo con degarelix de 400 dolores mas por cada 1000 participantes en un tiempo de seguimiento de 14 meses (192 más a 965 más). Los eventos adversos cardiovasculares se evaluaron en un estudio que incluyó 80 hombres con morbilidad cardiovascular preexistente. Los efectos del degarelix sobre los eventos cardiovasculares en comparación con TSA fueron inciertos (RR 0.15, IC 95% [0.04 a 0.61] $p = 0.008$; calidad de la evidencia muy baja, dada por limitaciones en los estudios, evidencia indirecta e imprecisión. Esto correspondió a 255 eventos cardiovasculares menos por cada 1000 participantes después de 12 meses (288 menos a 117 menos) (5).

Respecto al dolor de espalda, se identificaron cinco estudios con 2102 hombres y se evidenció que degarelix disminuyó levemente el dolor comparado con TSA (RR 0.66, IC 95% [0.46 a 0.96] $p = 0.03$; $I^2 = 0\%$). Otro evento analizado fue la ginecomastia, se encontró un estudio con 25 sujetos, que evidenció una mínima o nula diferencia entre el degarelix y la TSA (RR 0.31; IC95% [0,01 a 6,94] $p = 0.46$; $I^2 =$ no aplicable (5).

Sobre el estreñimiento se estimaron cuatro estudios con 1112 hombres y se evidenció que degarelix no mostro diferencias significativas comparado con TSA (RR 0,75; IC 95% [0.39, 1.46] $p = 0.40$; $I^2 = 26\%$). Otro evento reportado fue diarrea, se identificaron dos estudios con 253 hombres en los que se evidenció que degarelix no mostró diferencias significativas comparado con TSA (RR 1,56; IC 95% [0.47, 5.18] $p = 0.47$; $I^2 = 0\%$). En cuanto al vómito, se identificaron dos estudios con 837 hombres y se evidenció que degarelix no mostró diferencias comparado con TSA (RR 1,56; IC 95% [0.79, 3.08] $p = 0.20$); $I^2 = 0\%$ (5).

La fatiga se incluyó en seis estudios con 1996 hombres y se evidenció que hay pocas o ninguna diferencia entre degarelix comparado con TSA (RR 0.99; IC 95% [0.86 a 1.14] $p = 0.28$; $I^2 = 0\%$). Con respecto a los sofocos se identificaron ocho estudios con 2412 hombres y se evidenció que degarelix produjo poca o ninguna diferencia comparada con TSA (RR 0.99; IC 95% [0.86 a 1.14] $p = 0.85$; $I^2 = 21\%$ (5).

Se encontró evidencia relacionada con otra sintomatología. Sobre la disnea, la evidencia provino de cinco estudios que incluyeron 182 pacientes. El degarelix redujo la aparición de disnea en comparación con la TSA (RR 0.39; IC95 % [0.02, 9.41] $p = 0.56$; I^2 no aplicable. La evidencia para anemia se obtuvo de cinco estudios que incluyeron 1914 pacientes. Se observó que degarelix redujo la aparición de anemia en comparación con la TSA (RR 0.31; IC95 % [0.13 a 0.74] $p = 0.008$; $I^2 = 0\%$; si se encontró que probablemente degarelix produjo un aumento en el nivel de enzimas hepáticas (medido: alanina aminotransferasa) en comparación con TSA (RR 2.15; IC95% [1.26 A 3.66] $p = 0.005$; $I^2= 0\%$ (5).

Síntomas relacionados con el tracto urinario: degarelix redujo la aparición de infección del tracto urinario en comparación con TSA (RR 0.47; IC95% [0.25, 0.87] $p = 0.02$; $I^2= 10\%$, al igual

que la retención urinaria (RR 0.43; IC95% [1.13 , 1.40] $p = 0.16$; $I^2 = 0\%$; en cambio, degarelix aumentó la aparición de hematuria (RR 1.69; IC95% [0.58 , 4.94] $p = 0.33$; $I^2 = 0\%$).

Debido a que ningún estudio incluyó prospectivamente supervivencia global, los autores de la RS decidieron estimar la “mortalidad durante la realización del estudio” como un resultado de evento adverso agregada, y se adicionaron varios resultados mediante análisis post hoc:

- Mortalidad: se evidenció que degarelix probablemente redujo la mortalidad en comparación con TSA (RR 0.45; IC 95% [0.21 a 0.97] $p = 0.05$; $I^2 = 0\%$
- Interrupción por eventos adversos: no se encontraron diferencias significativas comparando degarelix con TSA (RR 1.11; IC95% [0.79 a 1.56] $p = 0.54$; $I^2 = 0\%$;
- Total de eventos adversos no graves: degarelix aumentó la probabilidad de que se presentasen eventos adversos no graves en comparación con TSA (RR 1.08; IC 95% [1.01, 1.15] $p = 0.02$; $I^2 = 49\%$
- No hubo datos disponibles para los siguientes resultados: erupción cutánea, prurito, hemorragia, nocturia, polaquiuria, edema, anorexia y trastornos gastrointestinales.

Progresión bioquímica

Dos estudios evaluaron la progresión bioquímica ((Klotz 2008 (CS21); Xie 2016 (PANDA)). Los efectos del degarelix sobre la progresión bioquímica en comparación con el tratamiento estándar de supresión de andrógenos son muy inciertos (RR 0,61; IC del 95%: 0,43 a 0,87; $I^2 = 0\%$; evidencia de certeza baja). Esto corresponde a 75 progresiones bioquímicas menos por cada 1000 participantes después de 12 meses (110 menos a 25 menos). La certeza de la evidencia se disminuyó debido a las limitaciones del estudio y la imprecisión.

Además, se disminuyó un nivel por falta de direccionalidad porque el porcentaje de hombres con cáncer de próstata localmente avanzado o metastásico fue $< 80\%$.

Análisis de subgrupos

- a. Eventos adversos graves: El riesgo de sufrir eventos adversos graves fue RR 0,66, IC 95% 0,39 a 1,14) con degarelix 240 mg dosis de inducción/80 mg dosis de mantenimiento mensual sc; RR 0,85,(IC 95% 0,51 a 1,42) con degarelix 240 mg dosis de inducción/160 mg dosis de mantenimiento mensual sc; y RR 0,90; (IC 95 %: 0,64 a 1,26) con dosis de inducción de 240 mg de degarelix/dosis de mantenimiento de 480 mg cada 3 meses sc. La prueba de heterogeneidad no fue significativa ($p = 0,65$; $I^2 = 0\%$.)
- b. Calidad de vida: La DME para los participantes que recibieron una dosis de inducción de 240 mg de degarelix/una dosis de mantenimiento de 80 mg mensualmente por vía subcutánea fue -0,03; IC del 95%: -0,33 a 0,28; la DME para los participantes que recibieron una dosis de inducción de degarelix de 240 mg/dosis de mantenimiento de 480 mg cada 3 meses por vía subcutánea fue 0,10; IC del 95%: -0,04 a 0,24. La prueba de heterogeneidad no fue significativa ($p = 0,46$; $I^2 = 0\%$)

- c. Dolor en el lugar de la inyección: El riesgo de sufrir dolor en el lugar de la inyección fue RR 14,94, IC 95%: 4,48 a 49,81 con una dosis de inducción de 240 mg/dosis de mantenimiento de 80 mg mensualmente por vía sc; RR 61,20, IC 95% 3,82 a 979,36 con degarelix 240 mg dosis de inducción/160 mg dosis de mantenimiento mensual sc; y RR 15,24; IC 95 %: 8,50 a 27,31 con degarelix 240 mg dosis de inducción/480 mg dosis de mantenimiento cada 3 meses sc. La prueba de interacción no fue significativa ($p = 0,63$; $I^2 = 0 \%$);

5. Nicalutamida: Una RS (6) (Calidad baja), evaluó la eficacia y seguridad de fue evaluar la eficacia y seguridad de la nilutamida en mHSPC que se sometieron a una orquidectomía. Compararon Nicalutamida contra placebo. Los desenlaces fueron la supervivencia, la respuesta del fármaco y la seguridad. Incluyeron cinco de 244 estudios en un metanálisis que involucró a 1637 participantes.

Resultados El grupo de nilutamida mostró una tasa de respuesta mejorada (RR = 1,77, IC 95%: 1,46 a 2,14, $p < 0,00001$), progresión de la enfermedad (RR=0,59, IC 95% 0,47 a 0,73, $p < 0,00001$), respuesta completa al tto (RR=2,13, IC 95% 1,40 a 3,23, $p = 0,003$) y beneficio clínico (RR=1,23, IC 95 1,13 a 1,34, $p < 0,00001$) en comparación al placebo; sin embargo, en el desenlace “enfermedad estable” se favoreció el grupo control (RR=0.80, IC 95% 0.68 a 0.94, $p = 0,007$). Además, los pacientes tratados con nilutamida mostraron una supervivencia libre de progresión prolongada y supervivencia promedio. Las náuseas y los vómitos fueron los eventos adversos más comunes informados en grupo de nilutamida (6).

6. Bicalutamida: No se identificaron estudios que hubieran revisado este medicamento en la población a estudio

7. Dietilestilbestrol: No se identificaron estudios que hubieran revisado este medicamento en la población a estudio.

Efectividad de la terapia en pacientes metastásicos y hormonosensibles con baja carga tumoral

La RS de Sathianathen (2020) (4) (AMSTAR 2: Calidad de la evidencia alta), evaluó se realizó un análisis de subgrupos por volumen de metástasis, ahora referiremos los de bajo volumen:

1. Tiempo hasta la muerte por cualquier causa.

La probabilidad de morir por cualquier causa para los hombres con bajo volumen de metástasis fue HR 0,68 (IC 95%: 0,50 a 0,91. La evidencia estadística de heterogeneidad no fue significativa ($P = 0,56$; $I^2 = 0\%$).

2. Calidad de Vida.

La diferencia promedio en las puntuaciones FACT-P para los hombres con bajo volumen de metástasis que recibieron acetato de abiraterona fue -2,03 (IC 95 %: -10,98 a 6,92). La evidencia estadística de heterogeneidad no fue significativa ($p = 0,23$; $I^2 = 29\%$).

3. Eventos adversos grados III a V

No fue posible obtener los datos necesarios para realizar un análisis de subgrupos para este resultado.

4. Tiempo hasta la muerte por cáncer de próstata

La probabilidad de morir por cáncer de próstata para hombres con enfermedad de bajo volumen fue HR 0,67 (IC del 95 %: 0,44 a 1,01). La evidencia estadística de heterogeneidad no fue significativa ($p = 0,50$; $I^2 = 0\%$).

Terapia combinada

1. Fallara 2022 (7) (AMSTAR 2: Calidad de evidencia media), esta RS evaluó los resultados de supervivencia en los tratamientos sistémicos disponibles para mHSPC. Se compararon dos estrategias de intensificación de la TPA: una combinando TPA con docetaxel o bloqueo avanzado de andrógenos (BAA), combinado con TPA y docetaxel (terapia triple), comparado con docetaxel y TPA.

Esta RS incluyó 10 ensayos clínicos aleatorizados de los cuales cinco evaluaron BAA más TPA comparado con TPA solo (TITAN*, ARCHES*, STAMPEDE*, LATITUDE*, ENZAMET*), tres docetaxel más TPA versus TPA solo (GETUG-AFU15*, CHAARTED*, STAMPEDE*) y dos compararon docetaxel más BAA más TPA versus docetaxel y TPA (ARASENS*, PEACE-1*). De estos, dos estudios (ENZAMET y ARCHES) compararon el uso de enzalutamida y el tratamiento estándar.

Se incluyeron 5544 pacientes para evaluar la supervivencia global (SG). Se utilizaron 5725 observaciones para evaluar la supervivencia libre de progresión (SLP). El desenlace primario fue evaluación de la SG en pacientes MHS tratados con terapia triple (BAA en combinación con docetaxel + TPA) o docetaxel más TPA o BAA más TPA. El resultado secundario fue evaluar la SLP en pacientes MHS tratados con terapia triple o docetaxel más TPA o BAA más TPA (7).

La reconstrucción de datos de supervivencia general y sin progresión consistió en utilizar curvas de Kaplan-Meier (KM). Los resultados de interés se evaluaron mediante el tiempo de supervivencia medio restringido (RMST). Se evaluaron las diferencias en los RMST y los intervalos de confianza (IC) del 95 % asociados a los 24 y 36 meses de seguimiento después de la aleatorización. Los HR para la comparación de la terapia triple con el manejo actual: BAA o docetaxel solo y el IC 95 %, se calcularon con el modelo semi-paramétrico de riesgos proporcionales de Cox. La prueba de Schönfeld evaluó si se cumplió el supuesto de riesgo proporcional y usar regresión de Cox para estimar el tiempo al evento. Por otro lado se realizó un análisis de sensibilidad dividiendo los estudios de BAA que permitían docetaxel temprano frente a los que no permitían docetaxel temprano.

Resultados:

- a. Supervivencia global(SG): Pacientes que recibieron la terapia triple tuvieron una SG similar en comparación con cualquiera de los tratamientos solos, con una diferencia en RMST a los 24 meses de 0,09 (IC 95 % -0,2, 0,4, $p = 0,5$) y a los 48 meses de 0,3 (IC 95 %: -0,7, 1,2, $p = 0,6$); en regresión de Cox, la terapia triple no se asoció con una SG mejorada (HR:0,96; IC 95 %: 0,85,1,08; $p = 0,6$).
- b. SG estratificada por BAA versus quimioterapia versus terapia triple. Los pacientes que recibieron terapia triple mostraron una mejor SG en comparación con docetaxel solo más TPA, con una diferencia en RMST a los 24 meses de 0,6 (IC95 %: 0,3 a 0,9, $p < 0,001$) y a los 48 meses de 2,6 (IC 95 %: 1,8 a 3,4, $p < 0,001$). Con respecto a docetaxel más TPA, la terapia triple se asoció con una SG mejorada (HR: 0,79, IC 95%: 0,69 a 0,90; $p < 0,001$) en el análisis de regresión de Cox.
En relación con BAA solo más TPA, los pacientes que recibieron terapia triple tuvieron una SG similar a los 24 meses, con una diferencia en RMST de -0,1 (IC 95%: -0,5 a 0,2, $p = 0,4$) y a los 48 meses de -0,8 (IC 95% -1,8, 0,2, $p = 0,1$)
Con respecto a BAA más TPA, la terapia triple no se asoció con diferencias en la SG (HR: 1,14; IC 95%: 1,0 a 1,30; $p = 0,052$) en la regresión de Cox.
- c. Supervivencia libre de progresión (SLP): TPA más docetaxel o BAA, versus terapia triple (TPA más docetaxel más BAA).
Los pacientes que recibieron terapia triple mostraron una SLP más prolongada en comparación con BAA o quimioterapia sola, con una diferencia en RMST a los 24 meses de 1,8 (IC 95 %: 1,3 a 2,2, $p < 0,001$) y a los 48 meses de 5,3 (IC 95 %: 4,2 a 6,5, $p < 0,001$).
- d. SLP estratificada por BAA versus quimioterapia versus terapia triple. Los pacientes que recibieron terapia triple mostraron una mejor SLP en comparación con docetaxel solo más TPA, con una diferencia en RMST a los 24 meses de 3,5 (IC 95%: 3,0 a 4,0, $p < 0,001$) y a los 48 meses de 10,3 (IC 95 %: 9,0 a 11,6, $p < 0,001$). Con respecto a docetaxel más TPA, la terapia triple se asoció con una SLP mejorada (HR: 0,43, IC 95%: 0,38 a 0,49; $p < 0,001$) en el análisis de regresión de Cox.
BAA solo más TPA: los pacientes que recibieron terapia triple tuvieron una SLP similar a los 24 meses, con una diferencia en RMST de 0,5 (IC 95%: 0,0 a 0,9, $p = 0,05$) y a los 48 meses de 1,1 (IC 95%: -0,2 A 2,3, $p = 0,1$). Sobre BAA más TPA, en la regresión de Cox, la terapia triple no se asoció con diferencias en la SLP (HR: 0,91; IC 95%: 0,80 a 1,03 $p = 0,1$)

2. Myint y colaboradores (8) (AMSTAR 2: Calidad baja), evaluaron antagonistas de los receptores de andrógenos (ARA) para evaluar el riesgo de caídas y fracturas de los pacientes con cáncer de próstata. se incluyeron los siguientes estados de enfermedad: cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (nmCRPC, en inglés), cáncer de próstata

metastásico sensible a las hormonas (mHSPC, en inglés) y cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC, en inglés)

Se incluyeron 11382 participantes aleatorizados de los 11 estudios incluidos, mediana (RIQ) de edad de 72 años (43-97) Se obtuvieron 6142 referencias de las cuales 1227 artículos fueron clasificados como potenciales para inclusión, sin embargo 915 eran artículos de revisión y 294 eran informes de casos. De los 18 artículos restantes, 7 fueron excluidos por su naturaleza retrospectiva, de fase I o no aleatoria, pero solo 11 fueron incluidos para análisis cualitativo y cuantitativo. Los desenlaces principales fueron caída y fractura. Los autores reportan: en el grupo de ARA se encontró una incidencia de caídas de todos los grados de 525(8%) la de caídas de grado 3 o superior fue de 62 (1 %). En el grupo de control, la incidencia informada de caídas de todos los grados fue de 221 (5 %) y la de caídas de grado 3 o superior fue de 28 (0,6 %). La incidencia informada de fracturas de todos los grados en el grupo de IRA fue de 242 (4 %) y de fracturas de grado 3 o superior fue de 60 (1 %). La incidencia informada de fracturas de todos los grados en el grupo de control fue de 107 (2%) y el de fracturas de grado 3 o mayor fue de 23(0.5%) (8).

Por fármaco individual se informó que la incidencia por todos los grados se distribuyó así: apalutamida tuvo la tasa más alta, 12 % (IC del 95 %, 10,60 %-14,21 %), seguida de enzalutamida 8 % (IC 95 %, 6,78 %-8,39 %), y darolutamida al 4,2 % (IC 95 %, 3,01 %-5,66 %) Tasa de de fracturas de todos los grados: apalutamida se asoció con la tasa más alta 10 % (IC 95 %, 8,0 %-11,3 %),enzalutamida 1,8 % (IC 95%, 1,4 %-2,2 %) y darolutamida 4,2%; (IC del 95 %, 3,0 %-5,7 %)

Asociación entre el uso de ARA y lesiones: riesgo de caídas de todos los grados (RR, 1,8; IC 95%, 1,42-2,24; P < 0,001), caída de grado 3 o superior (RR, 1,6; IC 95 %, 1,27-2,08; P < 0,001), fractura de todos los grados (RR, 1,59; IC 95 %, 1,35-1,89; P < 0,001). 001), y probable fractura de grado 3 o superior (RR, 1,71; IC 95%, 1,12-2,63; P = 0,01)

Asociación en el uso de ARA y edad: rango entre 65 y 74 años (40%-50%), se distribuyó así: en ARMIS (edad 75-84 años, 62%; edad 85 años, 14%), PREVAIL (edad 75-84 años, 31%), PREVAIL (edad >75 años, 29 %), STRIVE (>75 años, 38 %) y PLATON (edad >75 años, 40%). van Leeuwen:revisión paraguas 2020(9).

BALANCE RIESGO BENEFICIO: Los expertos expresan la importancia del manejo adecuado de pacientes con cáncer de próstata, metastásico y hormonosensible y con alta y baja carga tumoral con el fin de obtener los mejores desenlaces en salud. El panel enfatiza de que la selección del fármaco depende de la edad, las comorbilidades, polifarmacia y la fragilidad de los pacientes con cáncer de próstata lo que implica que la terapia combinada debe ser individualizada.

USO DE RECURSOS: El panel considera que las intervenciones recomendadas no implican un mayor uso de recursos y son mayores los beneficios.

VALORES Y PREFERENCIAS DE PACIENTES: En el estudio cualitativo diseñado para la guía reporta que la experiencia de vivir con la enfermedad y los significados que se le atribuyen configuran adaptaciones y aceptaciones de la imagen corporal propia, principalmente si se ha realizado cirugía total o se está en terapia hormonal. El personal de salud debe realizar acompañamiento, no solo derivación a psicología, sino mediante una comunicación asertiva en todos los momentos de encuentro con el paciente.

APLICABILIDAD E IMPACTO EN LA EQUIDAD El panel de expertos considera que todos los miembros del personal de salud pueden aceptar las recomendaciones dado que corresponde al manejo adecuado de la patología. El tratamiento de los pacientes debe realizarse en centros especializados los cuales se encuentran en las grandes ciudades del país, por lo tanto los pacientes de áreas remotas pueden tener dificultades de acceso.

Referencias bibliográficas

1. Belderbos BPS, Hussaarts KGAM, van Harten LJ, Oomen-de Hoop E, de Bruijn P, Hamberg P, et al. Effects of prednisone on docetaxel pharmacokinetics in men with metastatic prostate cancer: A randomized drug-drug interaction study. *Br J Clin Pharmacol.* mayo de 2019;85(5):986–92.
2. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* el 11 de julio de 2019;381(2):121–31.
3. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* el 10 de noviembre de 2019;37(32):2974–86.
4. Sathianathan NJ, Oestreich MC, Brown SJ, Gupta S, Konety BR, Dahm P, et al. Abiraterone acetate in combination with androgen deprivation therapy compared to androgen deprivation therapy only for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* el 12 de diciembre de 2020;12:CD013245.
5. Zengerling F, Jakob JJ, Schmidt S, Meerpohl JJ, Blümle A, Schmucker C, et al. Degarelix for treating advanced hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* el 5 de agosto de 2021;8:CD012548.
6. Rashid M, Shamshavali K, Chhabra M. Efficacy and Safety of Nilutamide in Patients with Metastatic Prostate Cancer Who Underwent Orchiectomy: A Systematic Review and Meta- analysis. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2174/1574884714666190112151202>
7. Fallara G, Robesti D, Nocera L, Raggi D, Marandino L, Belladelli F, et al. Chemotherapy and advanced androgen blockage, alone or combined, for metastatic hormone-sensitive prostate cancer a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* noviembre de 2022;110:102441.
8. Myint ZW, Momo HD, Otto DE, Yan D, Wang P, Kolesar JM. Evaluation of Fall and Fracture Risk Among Men With Prostate Cancer Treated With Androgen Receptor Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* el 2 de noviembre de 2020;3(11):e2025826.
9. Van Leeuwen MT, Luu S, Gurney H, Brown MR, Pearson SA, Webber K, et al. Cardiovascular Toxicity of Targeted Therapies for Cancer: An Overview of Systematic Reviews. *JNCI Cancer Spectr.* diciembre de 2020;4(6):kaa076.

Pregunta 11: En hombres con cáncer de próstata avanzado, ¿Cuál es el tipo de terapia hormonal más efectivo? (Actualización).

POBLACIÓN	INTERVENCIONES	DESENLACES
Hombres con enfermedad metastásica o en recaída posterior a tratamiento radical	- Análogos LHRH - Antagonistas LHRH - Hormonoterapia intermitente - Hormonoterapia continua - Terapias combinadas: - o Análogo + Antiandrógeno - o Antagonistas + Antiandrógeno - o Orquidectomía + Antiandrógeno - Castración quirúrgica (Orquidectomía) - Monoterapia con antiandrógenos - Dietiletilbrestol[®]	- Supervivencia - Supervivencia libre de enfermedad - Supervivencia libre de progresión bioquímica - Tiempo hasta intervención de rescate - Eventos adversos - Calidad de vida[®]

No	Recomendación actualizada 2022
26	Se recomienda el uso de bloqueo hormonal con análogos o antagonistas de la LHRH u orquidectomía en pacientes con cáncer de próstata avanzado. En pacientes con enfermedad cardiovascular establecida se debe individualizar la terapia. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○
☒	Se deben informar al paciente los eventos adversos relacionados con el manejo hormonal, como la presencia de oleadas de calor, ginecomastia, y alteración de la función sexual. Se deben fomentar hábitos de vida saludable. Punto de buena práctica

Evidencia guía 2013

La evidencia referente a la mejor alternativa de tratamiento hormonal para hombres con cáncer de próstata avanzado, comprende los estudios incluidos en la guía de referencia (1) y adicionalmente una revisión sistemática y un ensayo clínico controlado con publicación igual o posterior a 2006, año de la última búsqueda de la guía de referencia.

La evidencia a 2006 consignada en la guía NICE está dividida en comparaciones. Para orquidectomía versus castración médica la evidencia provino de una revisión sistemática de 13 ensayos clínicos de monoterapia hormonal en pacientes con cáncer de próstata. El meta-análisis sugiere que la supervivencia global es comparable entre orquidectomía y agonistas LHRH. Para castración versus bloqueo androgénico combinado, 27 ensayos clínicos integrados en dos revisiones sistemáticas muestran una pequeña ventaja en supervivencia (supervivencia

global a 5 años: 28 versus 25% para terapia combinada y monoterapia respectivamente). Con la suspensión del tratamiento como efecto adverso, el uso de LHRH solos tiene una frecuencia de suspensión de 4% o menos comparado con 8% o más en terapia combinada. Para monoterapia anti-androgénica, un metaanálisis de 13 ensayos clínicos mostró una tendencia hacia una peor supervivencia global con esta terapia comparado con castración. La ginecomastia fue más común con los antiandrógenos no esteroideos, mientras que los sofocos y la función sexual reducida fueron más frecuentes con castración. Se sugiere que su tolerabilidad es similar, debido a una frecuencia similar de retiro de los estudios por efectos adversos. Para privación androgénica intermitente no se encontró evidencia confiable sobre su impacto en la mortalidad (2).

Una revisión sistemática de cinco ensayos clínicos pequeños concluyó que ésta puede tener una menor frecuencia de efectos adversos comparado con terapia continua.

La evidencia posterior a la presentada por la guía de referencia no mostró diferencia significativa en la efectividad de la supresión androgénica intermitente (SAI) en comparación con la supresión androgénica continua (SAC), no obstante, no se encontró evidencia en términos de mortalidad o progresión de la enfermedad. Los resultados de los estudios incluidos sugieren que la SAI puede generar menos eventos adversos que la SAC (2).

Los resultados de estudios que compararon bloqueo androgénico máximo (BAM) con castración sola, mostraron en general un ligero incremento de la supervivencia cuando se administró BAM con anti-andrógenos no esteroideos, no obstante se considera que este hallazgo es de importancia clínica cuestionable dado que se evidenció un aumento significativo en la toxicidad y un concomitante detrimento en la calidad de vida en pacientes tratados con BAM (2).

Un ensayo clínico evaluó la efectividad de BAM vs. supresión androgénica sistemáticamente interrumpida sin encontrar diferencias significativas en mortalidad, progresión, ni calidad de vida (2).

Actualización 2022

Una RS evaluó la eficacia y seguridad de dietilestibestrol (DES) en el manejo de pacientes con cancer comparado con otras formas de supresión andrógena. A continuación, los resultados generales (3).:

- Dos ECAS evaluaron DES (5 mg/día) comparado con DES más orquitectomía y placebo en pacientes en estadio 3 y 4. No se encontraron diferencias entre las comparaciones en pacientes en estadio 4 y la adición de DES fue menos favorable en los pacientes en estadio 3. Comparado con placebo, los pacientes tratados con DES presentaron mayor mortalidad por complicaciones cardiovasculares y menor mortalidad por cáncer de próstata.

- Un ECA comparó diferentes dosis de DES (0,2; 1; o 5 mg/día). La dosis de 1 de DES fue mas efectiva que la dosis de 0.2 e igual de efectiva que las dosis de 5 con menor frecuencia de mortalidad cardiovascular
- Dos ECAs evaluaron DES (3 mg diarios) comparado con flutamida. No se encontraron diferencias entre los grupos en respuesta general y aumentó la toxicidad tromboembólica y cardiovascular en los pacientes que recibieron DES. La certeza de la evidencia es muy baja por riesgo de sesgo, heterogeneidad e imprecisión (Oliviera, 2022).

La guía de NICE no ha actualizado la evidencia para esta pregunta desde el 2008. No se identificaron ECAs en la actualización de esta pregunta.

BALANCE RIESGO BENEFICIO: Los expertos expresan la importancia del manejo adecuado de la terapia hormonal de pacientes con cáncer de próstata avanzado. Se reitera la importancia de individualizar la terapia.

USO DE RECURSOS: El panel considera que las intervenciones recomendadas no implican un mayor uso de recursos y son mayores los beneficios.

VALORES Y PREFERENCIAS DE PACIENTES: En el estudio cualitativo diseñado para la guía reporta que la experiencia de vivir con la enfermedad y los significados que se le atribuyen configuran adaptaciones y aceptaciones de la imagen corporal propia, principalmente si se ha realizado cirugía total o se está en terapia hormonal. El personal de salud debe realizar acompañamiento, no solo derivación a psicología, sino mediante una comunicación asertiva en todos los momentos de encuentro con el paciente.

APLICABILIDAD E IMPACTO EN LA EQUIDAD El panel de expertos considera que todos los miembros del personal de salud pueden aceptar las recomendaciones dado que corresponde al manejo adecuado de la patología. El tratamiento de los pacientes debe realizarse en centros especializados los cuales se encuentran en las grandes ciudades del país, por lo tanto los pacientes de áreas remotas pueden tener dificultades de acceso.

Referencias bibliográficas

1. MSPS. Guía de diagnóstico y tratamiento de cáncer de próstata,.2013.
2. NICE. Guía de cáncer de próstata. 2019. CG175.
3. Reis LO, Zani EL, García-Perdomo HA. Estrogen therapy in patients with prostate cancer: a contemporary systematic review. Int Urol Nephrol. 2018 Jun;50(6):993-1003. doi: 10.1007/s11255-018-1854-5. Epub 2018 Mar 29. PMID: 29600433.

Pregunta 12: ¿Cuál es la efectividad y seguridad de las terapias de segunda línea para el manejo de los pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración no metastásico? (Pregunta nueva).

POBLACIÓN	INTERVENCIONES	DESENLACES
Hombres con cáncer de próstata resistentes a la castración no metastásico	• Enzalutamida • Apalutamida • Bicalutamida • Ciproterona • Flutamida • Dietilestilbrestol • Abiraterona • Docetaxel • Darolutamida	• Supervivencia global • Supervivencia libre de progresión radiológica • Supervivencia libre de recaída bioquímica • Calidad de vida • Eventos adversos (toxicidad))

No	Nueva recomendación 2022
27	Se recomienda usar apalutamida, darolutamida o enzalutamida en los pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración M0 medido con imágenes convencionales y con un alto riesgo de desarrollar metástasis (PSA-DT < 10 meses) para mejorar la supervivencia global. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕⊕
☒	Se deben informar al paciente con cáncer de próstata los eventos adversos relacionados con el manejo hormonal, como la presencia de oleadas de calor, ginecomastia, alteración de la función sexual. Punto de buena práctica

Antiandrógenos no esteroideos (AANE) más terapia de privación de andrógenos (ADT) tradicional en comparación con la ADT sola

Hird y colaboradores en una revisión sistemática del año 2020 (AMSTAR 2: alta), realizaron la búsqueda de Ensayos clínicos de grupos paralelos de fase III que compararon antiandrógenos no esteroideos (AANE) más terapia de privación de andrógenos (ADT) tradicional en comparación con la ADT sola en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo (CPRCnm). Posteriormente realizaron un metanálisis de efectos aleatorios del efecto a nivel de clase de AANE versus ADT solo y posteriormente un metanálisis por separado para evaluar los efectos de los subgrupos. Finalmente, para guiar la elección del tratamiento, realizó un metanálisis en red para comparar los resultados entre los AANE disponibles utilizando modelos de efectos fijos con enfoque bayesiano. De las 2350 referencias recuperadas en la búsqueda de las bases de datos, se identificaron tres ensayos aleatorizados doble ciego controlados con placebo: PROSPER/enzalutamida; SPARTAN/apalutamida y ARAMIS/darolutamida, en los que evaluaron un total de 4117 pacientes con CPRCnm de alto riesgo. Los pacientes fueron seguidos durante una mediana de 15 a 20 meses (1).

Todos los estudios reclutaron a hombres adultos con diagnóstico de CRPC en ADT (o con orquiectomía bilateral previa) con un antígeno prostático PSA ≥ 2 ng/mL y ≥ 3 aumentos en los niveles PSA desde el punto más bajo a pesar de los niveles de castración de testosterona. Los ensayos SPARTAN y ARAMIS también requirieron aumentos del 50 % en el PSA desde el punto más bajo. A todos los hombres se les realizaron imágenes de estadificación iniciales que consistieron en una gammagrafía ósea y una tomografía computarizada (TC) del tórax con una TC o una resonancia magnética del abdomen y la pelvis que confirmaron la ausencia de enfermedad metastásica. Se permitió la linfadenopatía local de menos de 2 cm en ARAMIS y SPARTAN y de menos de 1,5 cm en PROSPER si estaba por debajo del nivel de la bifurcación aórtica. SPARTAN también requería que los pacientes se sometieran a una tomografía computarizada de la cabeza que confirmara la ausencia de metástasis intracraneal. Los hombres deben haber tenido un tiempo de duplicación del PSA de menos de 10 meses para ser considerados de “alto riesgo” y una puntuación de rendimiento del Grupo Cooperativo de Oncología del Este (ECOG) de 0 o 1 en los 3 ensayos. Los 3 ensayos excluyeron pacientes con exposición previa a AINE. PROSPER no permitía la inscripción si el paciente había tenido alguna exposición previa a la quimioterapia, mientras que SPARTAN y ARAMIS permitían la quimioterapia si se había administrado en el entorno neoadyuvante o adyuvante(1).

El desenlace principal fue supervivencia libre de metástasis (SLM) adjudicado por el investigador. Los resultados secundarios fueron la Sobrevida Global SG, la supervivencia libre de progresión (SLP) del antígeno prostático específico (PSA) y las tasas de eventos adversos (EA) de grado 3 a 4. Se realizaron varios análisis de subgrupos de MFS basados en características demográficas iniciales clave, incluido el tiempo de duplicación del PSA (PSADT), el estado funcional y el uso de un agente dirigido al hueso. Los autores reportan Supervivencia libre de metástasis, tiempo desde la aleatorización hasta la metástasis a distancia: fue significativamente mejor con AINE en comparación con placebo HR 0,32 IC 95% (0,25-0,41) I2 79% (heterogeneidad severa). En el caso de Apalutamida después de un seguimiento de 20,3 meses de seguimiento, se encuentra que la mediana de la supervivencia libre de progresión SLP es de 40,5 meses frente a 14,7 meses con HR 0,29; IC 95%: 0,24-0,36; $P < 0,001$. En este desenlace principal con un seguimiento de 18,5 meses para enzalutamida, se encuentra que la mediana de la supervivencia libre 36,6 frente a 14,7 meses; HR 0,29; IC del 95 % 0,24–0,35; $P < 0,001$, lo que significa que la enzalutamida mejoró el criterio principal de valoración de la supervivencia sin metástasis en comparación con el placebo. Con darolutamida la mediana de supervivencia sin metástasis fue de 40,4 meses frente a 18,4 meses con placebo HR 0,41; IC del 95 %, 0,34-0,49; $P < 0,001$. En una comparación indirecta bayesiana, apalutamida tenía una probabilidad del 56% de proporcionar el mayor beneficio de MFS (superficie bajo las curvas de clasificación acumulada, SUCRA, 0,86), mientras que la enzalutamida tenía una probabilidad del 44% (SUCRA, 0,81). La darolutamida fue casi con certeza (99% de probabilidad) el tercer AINE clasificado. Supervivencia libre de progresión bioquímica: fue significativamente mejor con AINE en comparación con placebo HR 0,08 IC 95% (0,05-0,13) I2 95% (heterogeneidad severa). En una comparación indirecta, apalutamida (50%; SUCRA, 0,83) y enzalutamida (50%; SUCRA, 0,83) tenían una probabilidad similar de maximizar el PSA-PFS. Supervivencia global, tiempo de aleatorización hasta la muerte: La

SG fue significativamente mejor con los AINE en comparación con el placebo HR 0,74 IC 95% (0,61-0,90) I2 0% (no hay heterogeneidad). Hubo un 44%, 41% y 15% de probabilidades de que apalutamida (SUCRA, 0,73), darolutamida (SUCRA, 0,72) y enzalutamida (SUCRA, 0,51) ofrecieran el mayor beneficio de SG (1).

Debido a las limitaciones del tiempo de seguimiento relativamente corto, los datos de SG fueron inmaduros durante y no han alcanzado la mediana. Eventos adversos G3 a G4 y eventos graves: los pacientes tratados con AINE fueron significativamente más propensos a experimentar toxicidad que los que recibieron placebo OR 1,47 IC 95% (1,27-1,71) I2 0% (no hay heterogeneidad). La fatiga de cualquier grado (OR, 2,00; IC del 95 %, 1,68 a 2,39) y de grado 3 y superior (OR, 2,21; IC del 95 %, 1,06 a 4,60) fue más frecuente con los AINE en comparación con la ADT sola. De manera similar, la hipertensión de cualquier grado (OR, 1,55; IC del 95 %, 1,25 a 1,92) y de grado 3 y superior (OR, 1,44; IC del 95 %, 1,08 a 1,92) fueron más frecuentes con los ANS en comparación con la ADT sola. El deterioro mental de cualquier grado ocurrió con más frecuencia en el grupo AANE (OR, 1,75; IC del 95 %, 1,15-2,67). Entre los AANE, según el meta análisis en red hubo un 61% de probabilidad de que la darolutamida fuera el agente preferido (SUCRA, 0,50) y un 55% de posibilidades de que la apalutamida fuera el agente menos preferido (SUCRA 0,19) (1).

Maggi y colaboradores en una revisión sistemática del año 2021 (AMSTAR 2: Certeza Alta), evaluaron analizar sistemáticamente la evidencia actual sobre las nuevas terapias hormonales para los casos de tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico CPRCnm. Dentro de los estudios analizados incluyeron las terapias con apalutamida, enzalutamida o darolutamida como agente experimental en comparación con el brazo de placebo (es decir, recibió el ADT único). Se incluyeron 4117 participantes aleatorizados de los tres estudios PROSPER/enzalutamida; SPARTAN/apalutamida y ARAMIS/darolutamida, en los que evaluaron un total de 4117 pacientes con CPRCnm de alto riesgo. Se obtuvieron 2576 referencias de las cuales, 23 estudios fueron clasificados como potenciales para inclusión, pero solo 3 fueron incluidos para análisis cualitativo y cuantitativo. El desenlace principal fue Supervivencia libre de metástasis SLM. Como hallazgos secundarios se reportaron; Sobrevida global SG, tiempo hasta la progresión del PSA, datos de terapias de segunda línea, eventos adversos (EA) (EA generales y EA de grado 3-4), incluidos todos los EA, EA graves (SAE), EA que conducen a la interrupción del régimen de prueba, EA que conducen a la muerte, fatiga, mareos, eventos cardiovasculares y fracturas; además, evaluamos el impacto de PSA-DT (definido como el tiempo requerido para que el nivel de PSA se duplique; $\leq$ versus $>$ 6 meses), el estado funcional (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) puntuación 0 versus 1), el uso de terapia dirigida al hueso (sí versus no), estado de los ganglios linfáticos (LN) (N0 versus N1) y Terapia hormonal anterior (1 versus ≥ 2) en datos actualizados de SG. Se evaluó una comparación entre los brazos de placebo de los ensayos incluidos en términos de supervivencia y perfiles de seguridad. La Supervivencia libre de metástasis SLM fue la variable principal de evaluación en todos los ensayos incluidos. El análisis agrupado mostró una SLM significativamente mejor con nuevas terapias hormonales que con placebo (HR= 0,32, IC del 95 %= 0,25–0,41). De manera similar, el tiempo hasta la progresión del PSA

mejoró significativamente con nHT en comparación con el placebo (HR = 0,08, IC del 95 % = 0,05–0,14). En el caso de Apalutamida después de un seguimiento de 20,3 meses de seguimiento, se encuentra que la mediana de la supervivencia libre de progresión SLP es de 40,5 meses frente a 14,7 meses con HR 0,29; IC 95%: 0,24–0,36; $P < 0,001$. En este desenlace principal con un seguimiento de 18,5 meses para enzalutamida, se encuentra que la mediana de la supervivencia libre 36,6 frente a 14,7 meses; HR 0,29; IC del 95 % 0,24–0,35; $P < 0,001$, lo que significa que la enzalutamida mejoró el criterio principal de valoración de la supervivencia sin metástasis en comparación con el placebo. Con darolutamida la mediana de supervivencia sin metástasis fue de 40,4 meses frente a 18,4 meses con placebo HR 0,41; IC del 95 %, 0,34–0,49; $P < 0,001$. Para la sobrevida global SG en los análisis primarios, los datos de OS eran inmaduros para todos los ensayos, ya que no se alcanzó la mediana de sg en ninguno de los grupos de tratamiento. Los datos de SG de los análisis finales de los ensayos incluidos, la mediana de seguimiento fue de 29 a 52 meses; el ensayo ARAMIS mostró un tiempo de seguimiento más corto (29 meses) en comparación con los ensayos PROSPER y SPARTAN (48 y 52 meses, respectivamente). Los eventos de muerte ocurrieron con menos frecuencia en el ensayo ARAMIS ($n= 148$, 15 %) que en los ensayos PROSPER y SPARTAN ($n= 288$, 31 % y $n= 274$, 34 %, respectivamente). Según el análisis agrupado con datos actualizados y maduros de SG, la SG mejoró significativamente con nuevas terapias hormonales en comparación con placebo (HR= 0,74, IC del 95 % = 0,66–0,84). Además, las nuevas terapias hormonales mejoraron significativamente la SG en comparación con el placebo en todos los subgrupos. El análisis de subgrupos reveló un mayor beneficio de SG en pacientes con PSA-DT >6 meses que ≤ 6 meses (HR= 0,69 versus HR= 0,75), ECOG 0 que 1 (HR= 0,70 versus HR= 0,80), enfermedad N1 que N0 (HR = 0,61 versus HR= 0,78), y en aquellos que recibieron terapia dirigida al hueso (HR= 0,65 versus HR= 0,74), y una SG comparable por número de TH previo (HR= 0,75 versus HR= 0,76, para HT= 1 y ≥ 2); sin embargo, las diferencias entre los subgrupos preespecificados no fueron significativas (todos $p > 0,05$) (2).

Los autores reportan que en cuanto a la comparación de los Eventos adversos EA notificados por ambos intermedios y final análisis de seguridad de los ensayos incluidos. En general, el brazo de las nuevas terapias hormonales se asoció significativamente con tasas más altas de EA, en comparación con el brazo de placebo. Según el análisis agrupado de los datos de los análisis finales de seguridad de los tres ensayos, el grupo de nuevas terapias hormonales se asoció con una mayor probabilidad de experimentar EA de grado 3 o 4, EA que provocaron la interrupción del régimen del ensayo y EA que provocaron la muerte que placebo (OR= 1,92, IC95%= 1,30–2,85, OR= 1,748, IC95%= 1,19–2,54, OR= 1,62, IC95%= 0,89–2,92 y OR= 3,69, IC95%= 0,79–17,30 , respectivamente). Dado que los análisis finales publicados no proporcionaron datos suficientes y consistentes para lograr comparaciones actualizadas para todos los tipos específicos de EA, las tasas de tipos específicos de EA se evaluaron con datos de los análisis provisionales de seguridad. La probabilidad de fatiga de cualquier grado y grado 3–4 aumentó en el brazo de las nuevas terapias hormonales que en el brazo de placebo (OR= 1,93, IC del 95 % = 1,23–3,04 y OR= 1,87, IC del 95 % = 0,37–9,37, respectivamente. De manera similar, mareos, eventos cardiovasculares y fracturas ocurrieron con más frecuencia

con las nuevas terapias hormonales que con placebo (OR= 1,63, IC 95%= 1,07–2,47, OR= 1,49, IC 95%= 1,09–2,03 y OR= 2,47, IC 95%= 1,63–3,74, respectivamente). Con respecto a los resultados de supervivencia, la distribución de la varianza de las tasas de eventos que compararon pacientes en los brazos de placebo único mostraron resultados similares para eventos de metástasis o muerte para los ensayos PROSPER y SPARTAN (ER = 0,49, IC del 95 % = 0,36–0,62 y ER = 0,48, IC del 95 % = 0,34– 0,63, respectivamente), mientras que ARAMIS mostró una tasa más baja (ER= 0,39, IC95%= 0,25–0,53). De manera similar, la distribución de la varianza de las tasas de eventos para los eventos de muerte fueron comparables entre los ensayos PROSPER y SPARTAN (ER= 0,38, IC del 95 %= 0,23–0,53 y ER= 0,38, IC del 95 %= 0,22–0,55, respectivamente), mientras que ARAMIS mostró una tasa más baja (ER= 0,19, IC95%= 0,00–0,39 (2).

Los autores reportan que en los resultados de seguridad, hubo una diferencia significativa en las tasas de eventos para la fatiga informada por los ensayos ($p=0,03$). La fatiga fue menos común en el brazo de ARAMIS, mostrando la ER más baja de 0,09 (IC del 95 % –0,21 a 0,38), en comparación con los brazos de los ensayos PROSPER y SPARTAN (ER=0,14, IC del 95 % –0,12 a 0,39 y ER= 0,21; IC del 95 %, –0,01 a 0,43, respectivamente). Por el contrario, los brazos de placebo no difirieron significativamente en las tasas de eventos para otros EA analizados (es decir, mareos, eventos cardiovasculares y fracturas) (todos $p > 0,05$) (2).

Terapia sistémica para el CPRCnm

Liu y colaboradores en una revisión sistemática del año 2020 (AMSTAR 2: Certeza Críticamente baja, sin embargo, no aplica por ser un metaanálisis en red.), Realizaron una revisión sistemática de todos los ensayos clínicos que evaluaron la terapia sistémica para el CPRCnm y utilizaron un metanálisis en red (NMA) para comparar indirectamente los resultados de eficacia y seguridad. Dentro de los 395 estudios analizados se incluyeron 8 ensayos clínicos en los que la intervención comparó: dutasterida (inhibidor dual de la 5-alfa reductasa), enzalutamida, apalutamida, darolutamida, atrasentan y zibotentan (antagonista del receptor de endotelina [ETA]), denosumab (anticuerpo RANK), bicalutamida y placebo. Los ocho ensayos clínicos incluidos fueron: PROSPER/enzalutamida versus placebo; SPARTAN/apalutamida versus placebo; ARAMIS/darolutamida versus placebo; STRIVE/ enzalutamida versus Bicalutamida; TARP/ Bicalutamida+dutasterida versus Bicalutamida; ENTHUSE Zibotentan versus placebo; NR/ Atrasentan versus placebo; NCT00286091/ Denosumab versus placebo. Seis ensayos clínicos utilizaron placebo como control; 2 usaron bicalutamida como control. Todos los pacientes incluidos en los estudios recibieron ADT. Se obtuvieron 395 referencias de las cuales, 43 estudios fueron clasificados como potenciales para inclusión, pero solo 8 fueron incluidos para análisis cualitativo y cuantitativo (3).

El desenlace principal fue La supervivencia libre de metástasis SLM aumentó significativamente en los pacientes que recibieron apalutamida (HR: 0,28, IC 95 %: 0,23–0,35), enzalutamida (HR: 0,29, IC 95 %: 0,24–0,35) y darolutamida (HR: 0,42, IC del 95 %: 0,35–0,50) en comparación con el placebo. Con respecto a SLM, según el análisis SUCRA, hubo un 80 % y un 78 % de probabilidad de que apalutamida y enzalutamida fueran el tratamiento preferido, mientras que darolutamidna probablemente sería la segunda mejor opción. En comparación con el placebo,

los pacientes que recibieron atrasentan (HR: 0,91, IC del 95 %: 0,77-1,09) y zibotentan (HR: 0,89, IC del 95 %: 0,71-1,12) no mejoraron significativamente la SLM. La supervivencia global SG, en la comparación directa mostró beneficios significativos en la supervivencia en pacientes que recibieron terapia antiandrogénica de segunda generación (apalutamida, enzalutamida y darolutamida) (HR: 0,74, IC 95%: 0,61-0,91) en comparación con los pacientes que recibieron placebo. La supervivencia libre de progresión del PSA, el SUCRA indicó que apalutamida, enzalutamida, darolutamida, bicalutamida más dutasterida, bicalutamida sola, en orden, mostraron una mejor posibilidad de supervivencia libre de progresión del PSA. La tasa de progresión del PSA disminuyó significativamente después del tratamiento con apalutamida (HR: 0,06, IC 95 %: 0,05-0,08), enzalutamida (HR: 0,07, IC 95 %: 0,06-0,09), darolutamida (HR: 0,13, 95 % IC: 0,11-0,16), bicalutamida más dutasterida (HR: 0,23, IC 95 %: 0,12-0,45) y bicalutamida (HR: 0,37, IC 95 %: 0,25-0,54) en comparación con placebo, mientras que atrasentan no prolongó el tiempo hasta Progresión de PSA (HR: 0,92, IC 95%: 0,75-1,12).

Bicalutamida más dutasterida mostró una mayor probabilidad de supervivencia libre de progresión del PSA en comparación con bicalutamida sola. Sobre la base del análisis SUCRA, hubo un 84 % y un 80 % de probabilidad de que apalutamida y enzalutamida tuvieran la mayor supervivencia libre de progresión del PSA, respectivamente. Darolutamida tenía un 63% de probabilidad de ser el segundo mejor tratamiento. En comparación con el placebo, todos los agentes no se asociaron con una probabilidad significativamente mayor de EA graves y EA G3 a G4. Según el análisis SUCRA es muy probable que apalutamida presente un riesgo relativamente mayor de fractura en comparación con placebo (OR: 2,28, IC 95%: 0,79-6,91) y darolutamida (OR: 1,94, IC 95%: 0,40-9,54), aunque la diferencia no alcanzó significación. En cuanto a los mareos, darolutamida mostró menor riesgo relativo que apalutamida (OR: 0,74, IC 95%: 0,14-4,01) y enzalutamida (OR: 0,47, IC 95%: 0,09-2,56) (3).

Rodríguez y colaboradores en una revisión sistemática del año 2021 (AMSTAR 2: Certeza Alta), realizaron una revisión sistemática y un metanálisis de estudios clínicos con el objetivo de estimar el beneficio combinado de Sobrevida Global SG en tratamientos con apalutamida, darolutamida y enzalutamida y evaluar el riesgo relativo de eventos adversos (EA) y grado 3-4 EA de estos agentes en pacientes con nmCRPC. También examinaron si los diferentes enfoques estadísticos eran comparables utilizando datos simulados a nivel de paciente (4).

Dentro de los estudios analizados Se incluyeron estudios de fase III prospectivos, aleatorizados, controlados con placebo de terapia sistémica en pacientes castrados médica o quirúrgicamente con CPRCnm y niveles de testosterona ≤ 50 ng/dL. Solo se seleccionaron los estudios con un beneficio significativo en la SG entre sus resultados. Se incluyeron participantes 4117 aleatorizados de los estudios incluidos SPARTAN, PROSPERAR, y ARAMIS, con diagnóstico de CPRCnm, y se incluyen varias publicaciones sobre el mismo estudio, es decir se utilizaron los datos más recientes para los reportes de Sobrevida Global. Se obtuvieron 378 referencias de las cuales, 3 estudios fueron clasificados como potenciales para inclusión, pero solo SPARTAN, PROSPERAR, y ARAMIS fueron incluidos para análisis cualitativo y cuantitativo, Los tres estudios mostraron bajo riesgo de sesgo().

El desenlace principal fue Sobrevida Global. Como hallazgos secundarios se reportaron los resultados secundarios que incluyeron el riesgo relativo (RR) de eventos adversos (EA) y EA de grado 3-4. En PROSPER, se planificaron tres análisis intermedios y un análisis final de SG después de 135 (9,6 %), 285 (20,3 %), 440 (31,4 %) y 596 (42,5 %) muertes, respectivamente; solo se publicaron el primer y tercer análisis intermedios, considerándose el último definitivo debido a la mejora estadísticamente significativa en la SG. Se planificaron dos análisis intermedios y un análisis final para el estudio SPARTAN cuando se hubieran producido 104 (8,6 %), 285 (23,6 %) y 426 (35,3 %) muertes, respectivamente. Para el estudio ARAMIS, se planificó un análisis intermedio y uno final para OS cuando se habían producido 140 (9,3 %) y 240 (15,9 %) muertes. El metanálisis combinado mostró un beneficio general significativo con respecto a la SG en pacientes tratados con tratamiento sistémico versus placebo (HR 0,74, IC del 95 %: 0,65–0,83). La prueba I^2 mostró poca inconsistencia entre los estudios ($I^2 = 0\%$; $P = 0,75$). PROSPER y SPARTAN informaron perfiles de seguridad después de un seguimiento similar (48 y 52 meses, respectivamente), con una mediana de duración del tratamiento de 33,9 y 32,9 meses, respectivamente. ARAMIS inicialmente informó el análisis de seguridad solo para el período de tratamiento doble ciego, con una mediana de duración de la exposición de 18,5 meses en el análisis final de SG. Posteriormente, se informaron datos de seguridad actualizados de ARAMIS para los períodos de tratamiento combinados doble ciego y abierto y con una mediana de exposición al tratamiento de 25,8 meses. El metanálisis combinado mostró un riesgo significativo de cualquier EA (RR 1,09, IC del 95 % 1,01–1,17) y EA de grado 3/4 (RR 1,50, IC del 95 % 1,23–1,83) con tratamiento activo versus placebo. I^2 mostró una alta inconsistencia entre los resultados del estudio para cualquier EA de grado ($I^2 = 89\%$, $P < 0,01$) y EA de grado 3/4 ($I^2 = 77\%$, $P = 0,01$). Sin embargo, cuando se usaron los datos de seguridad actualizados de ARAMIS en el metanálisis combinado para los EA de grado 3/4, la inconsistencia entre los estudios disminuyó significativamente ($I^2 = 25\%$; $P = 0,27$). Este estudio mostró que la enzalutamida se asoció con un mayor RR de fatiga, hipertensión, caídas y fracturas. Apalutamida se asoció con un RR más alto para exantema y diarrea. Incluyendo los datos de seguridad actualizados y 7,3 meses adicionales de exposición, la darolutamida se asoció con una mayor incidencia de todos los EA individuales, incluida la erupción cutánea de cualquier grado. Este metanálisis mostró una mejora significativa en términos de SG y un aumento en los EA de cualquier grado y grado 3/4. El examen exhaustivo de estudios aparentemente similares reveló que existen diferencias en el diseño, el seguimiento, el número de pacientes y el plan estadístico, lo que podría influir en la interpretación de los resultados (4).

Inhibidores de los receptores de andrógenos de próxima generación para el CPRCnm

Mori K y colaboradores en una revisión sistemática del año 2020 (AMSTAR 2: Certeza Críticamente baja, sin embargo, no aplica por ser un metaanálisis en red), evaluaron el tratamiento con inhibidores de los receptores de andrógenos de próxima generación para el CPRCnm usando placebo como brazo de control, y realizaron un metanálisis en red para comparar indirectamente la eficacia y la seguridad de estos agentes. Dentro de los estudios analizados se identificaron tres ensayos aleatorizados doble ciego controlados con placebo:

PROSPER/enzalutamida; SPARTAN/apalutamida y ARAMIS/darolutamida, los estudios se incluyeron si investigaron pacientes con CPRCnm que se habían sometido a terapia sistémica (intervención) en comparación con aquellos tratados con placebo (comparación) para evaluar los efectos diferenciales sobre SLM, PSA-SLP, SG y EA, en estudios aleatorizado. Todos estos estudios se publicaron entre 2018 y 2020 e incluyeron un total de 1423 pacientes (mediana de edad: 73–74 años, mediana de PSADT: 3,6–4,7 meses) tratados con placebo y 2694 pacientes (mediana de edad: 74 años, mediana de PSADT: 3,8). –4,4 meses) tratados con inhibidores de los receptores de andrógenos de última generación, con diagnóstico de CPRCnm (5).

Se obtuvieron 1205 referencias de las cuales, 21 estudios fueron clasificados como potenciales para inclusión, pero solo 3 fueron incluidos para análisis cualitativo y cuantitativo. El desenlace principal fue supervivencia libre de metástasis (SLM) adjudicado por el investigador. Los resultados secundarios fueron la Sobrevida Global SG, la supervivencia libre de progresión (SLP) del antígeno prostático específico (PSA) y los eventos adversos (EA). Se identificaron tres ensayos aleatorizados doble ciego controlados con placebo: PROSPER/enzalutamida; SPARTAN/apalutamida y ARAMIS/darolutamida. Los autores realizan un metanálisis en red para el desenlace de SLM, en que reportan que a comparación con el placebo, tanto apalutamida, darolutamida y enzalutamida dieron como resultado una SLM significativamente mejorada (HR: 0,58, 95 % IC: 0,54–0,61, HR: 0,68, 95 % IC: 0,63–0,74 y HR: 0,58, 95 % IC: 0,55–0,62, respectivamente). En comparación con darolutamida, apalutamida y enzalutamida dieron como resultado una SLM significativamente mejorada (HR: 0,85, 95 % IC: 0,77–0,94 y HR: 0,86, 95 % IC: 0,78–0,95, respectivamente). Con base en el análisis de la clasificación del tratamiento, apalutamida tuvo la mayor probabilidad de proporcionar la MFS máxima (puntuación P: 0,8809), seguido de cerca por enzalutamida (puntuación P : 0,7852). Se realizó un metanálisis en red de tres agentes diferentes para el resultado secundario de PSA-SLP. En comparación con el placebo, apalutamida, darolutamida y enzalutamida dieron como resultado una PSA- SLP significativamente mejorada (HR: 0,29, 95 % IC: 0,29–0,30, HR: 0,41, 95 % IC: 0,40–0,42 y HR: 0,32, 95 % IC: 0,31–0,32, respectivamente) (5).

En comparación con darolutamida, apalutamida y enzalutamida dieron como resultado una PSA-PFS significativamente mejorada (HR: 0,71, 95 % IC: 0,69–0,74 y HR: 0,76, 95 % IC: 0,74–0,79, respectivamente). Con base en el análisis de la clasificación del tratamiento, apalutamida tuvo la probabilidad más alta de proporcionar el PSA-PFS máximo (puntuación P: 1,0000), seguido de enzalutamida (puntuación P: 0,6667). Se realizó un metanálisis en red de tres agentes diferentes para el resultado secundario de SG. En comparación con placebo, tanto apalutamida, darolutamida y enzalutamida no dieron como resultado una SG significativamente mejorada (HR: 0,87, 95 % IC: 0,76–1,00, HR: 0,86, 95 % IC: 0,67–1,10 y HR: 0,88, 95 % IC: 0,73–1,06, respectivamente). Según el análisis de la clasificación del tratamiento, apalutamida tuvo la probabilidad más alta de proporcionar la SG máxima (puntuación P: 0,6594), seguido de cerca por darolutamida y enzalutamida (puntuación P : 0,6589 y 0,6024, respectivamente). Se realizó un metanálisis en red de tres agentes diferentes para los diversos resultados de los Eventos adversos (incluido cualquier EA, EA de grado 3 o 4, EA de grado 5 y tasas de interrupción). La darolutamida causó un número similar de eventos adversos de grado 5 e

interrupción en comparación con el placebo (OR: 1,20, 95 % IC: 0,68–2,13 y OR: 1,03, 95 % IC: 0,71–1,49, respectivamente). Por el contrario, apalutamida (OR: 5,01, 95% IC: 0,64–39,25 y OR: 1,56, 95% IC: 1,00–2,44, respectivamente) y enzalutamida (OR: 5,49, 95% IC: 1,67–18,02 y OR: 1,61, 95% IC: 1,04–2,50, respectivamente) se asociaron con una probabilidad significativamente mayor de grado 5 y toxicidad que condujo a la interrupción. Los tres fármacos se asociaron con una probabilidad significativamente mayor de toxicidad con respecto a cualquier EA y EA de grado 3 o grado 4. Según el análisis de la clasificación del tratamiento, era muy probable que darolutamida tuviera la tasa más baja de todos los resultados de EA en comparación con apalutamida y enzalutamida (5).

Terapias combinadas

Loriot y colaboradores en una revisión sistemática del año 2018 (AMSTAR 2: Certeza críticamente baja), realizaron una revisión actualizada de los datos clínicos disponibles en el ámbito del CPRCnm. Dentro de los estudios analizados incluyeron estudios retrospectivos, prospectivos, y los dividieron si el tratamiento es local, sistémico, hormonal, agentes moleculares, vacuna y otros agentes (6).

Los autores reportan que para el tratamiento local se ha utilizado la prostatectomía de rescate, la crioterapia, el ultrasonido enfocado de alta intensidad (HIFU), la terapia fotodinámica, la braquiterapia de rescate y la radioterapia estereotáctica pero todavía se necesitan evidencias prospectivas de alto nivel para determinar si un tratamiento local puede mejorar la supervivencia global o libre de progresión en pacientes con CPRCnm. En cuanto a agentes dirigidos al hueso, reportan que varios estudios evaluaron agentes dirigidos al hueso en el contexto de CPRCnm, pero demostraron efectos modestos o nulos en términos de progresión general de la enfermedad (hueso o sitios sin hueso) o supervivencia general; y relatan que un estudio de fase III evaluó la capacidad de denosumab para prevenir la metástasis ósea o la muerte por cualquier causa en hombres con CPRCnm cuya SLM ósea aumentó en una mediana de 4,2 meses en el grupo de denosumab en comparación con el grupo de placebo (29,5 meses frente a 25,2 meses; HR: 0,85, 95 % IC 0,73–0,98; $p = 0,028$). Sin embargo, a pesar de la mejora estadísticamente significativa de bMFS, el retraso de 4,2 meses observado es relativamente corto en comparación con la larga historia natural de nmCRPC. Por lo tanto, se necesita un seguimiento más prolongado para determinar el beneficio de denosumab en este contexto (6).

Los autores manifiestan que terapias hormonales como en la eficacia de bicalutamida, con un aumento de la dosis de 50 mg a 150 mg en pacientes con CRPC ($n = 61$, 70 % sin metástasis) en el bloqueo androgénico combinado con LHRH (goserelina) se evaluó en un estudio de fase II. El aumento de la dosis a 150 mg de bicalutamida dio como resultado una respuesta del PSA >50 % en 13/59 (22 %) de los pacientes. Al cabo de 1 año, el 15 % (IC del 95 %: 0,02–40,7 %) de los pacientes seguía mostrando alguna respuesta del PSA. La mediana de la duración de la respuesta fue de 5,1 meses (IC del 95 %: 0,43–6,21) en 13 respondedores del PSA y de 2,3 meses (IC del 95 %: 0,92–3,71) en seis respondedores parciales, lo que no fue una diferencia significativa mediante la prueba de rango logarítmico ($p = 0,270$). Por lo que los autores refieren que en este momento no existe un alto nivel de evidencia de un beneficio de la

terapia hormonal en términos de progresión de la enfermedad (aumento del PSA o aparición de metástasis) en el CPRCnm. En cuanto a la Terapia hormonal de nueva generación (NGHT), El estudio de fase II STRIVE evaluó enzalutamida frente a bicalutamida en combinación con ADT en pacientes con CPRC, incluidos 139/396 pacientes (35,1 %) con CPRCnm. Enzalutamida redujo significativamente el riesgo de progresión del cáncer de próstata o muerte en un 76 % en comparación con bicalutamida en pacientes con CPRCnm o CPRCm. La mediana de SSP fue de 19,4 meses con enzalutamida frente a 5,7 meses con bicalutamida (HR 0,24, IC 95 %, 0,18–0,32; $p < 0,001$). La enzalutamida se asoció con una disminución del riesgo de progresión radiográfica o muerte en comparación con la bicalutamida del 68 % en la enfermedad metastásica y del 76 % en la enfermedad no metastásica. La enzalutamida también se asoció con una reducción del 81 % en el riesgo de progresión del PSA. Se logró una respuesta de $\text{PSA} \geq 50$ % en 156 (81 %) de 192 pacientes en el grupo de enzalutamida en comparación con 61 (31 %) de 195 pacientes en el grupo de bicalutamida ($p < 0,001$). Se logró una respuesta de $\text{PSA} \geq 90$ % en 124 (65 %) de 192 pacientes en el grupo de enzalutamida en comparación con 17 (9 %) de 195 pacientes en el grupo de bicalutamida ($p < 0,001$) (6).

Los autores incluyeron los datos obtenidos hasta ese momento del estudio PROSPER (NCT02003924), que evaluó el impacto de la adición de enzalutamida a la ADT en el MFS de pacientes con CPRCnm, con un total de 1401 pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir enzalutamida o placebo. Los resultados mostraron que el objetivo principal de SLM mejoró significativamente en el grupo de enzalutamida: 36,6 meses frente a 14,7 meses (HR = 0,29, IC 95 %: 0,24–0,35, $p < 0,001$). El tiempo hasta la progresión del PSA fue de 37,2 meses frente a 3,9 meses (HR = 0,07, IC 95%: 0,05–0,08, $p < 0,001$) y el tiempo hasta el primer tratamiento antineoplásico posterior .el inicio de la terapia fue de 39,6 meses frente a 17,7 meses. En el primer análisis intermedio de supervivencia global, 103 pacientes (11 %) que recibieron enzalutamida y 62 (13 %) que recibieron placebo habían muerto. Los autores nombran el ensayo de fase III doble ciego controlado con placebo SPARTAN/ apalutamida versus placebo, Los resultados mostraron una mejora significativa de SLM, el objetivo principal, en el brazo de apalutamida con una reducción del riesgo del 72 % (mediana: 40,5 meses frente a 16,2 meses, HR = 0,28, IC 95 %: 0,23–0,35, $p < 0,001$). Este beneficio se observó en todos los subgrupos. Todos los criterios de valoración secundarios clave también mejoraron en el brazo de apalutamida: tiempo medio hasta la metástasis (HR = 0,27, IC 95 %: 0,22–0,34, $p < 0,001$), SLP (HR = 0,29, IC 95 %: 0,24–0,36, $p < 0,001$), tiempo hasta progresión sintomática (HR = 0,45, IC 95%: 0,32–0,63, $p < 0,001$) y tiempo hasta inicio de quimioterapia citotóxica (HR = 0,44; IC 95%: 0,29–0,66). En cuanto a los medicamentos dirigidos, los autores reportan un estudio fase II de bevacizumab y se consideró que bevacizumab tuvo un impacto mínimo en el curso del CPRCnm, ya que la mediana de tiempo hasta la progresión del PSA y las nuevas metástasis fue de 2,8 meses y 7,9 meses, respectivamente (6).

BALANCE RIESGO BENEFICIO: Los expertos expresan la importancia del manejo adecuado de los pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración no metastásico. La evidencia es clara acerca de cuales opciones terapéuticas son las más eficaces y seguras por lo tanto son las recomendadas por el panel. Se debe informar al paciente con cáncer de

próstata los eventos adversos relacionados con el manejo hormonal, como la presencia de oleadas de calor, ginecomastia, y alteración de la función sexual de esta manera cuenta con la información completa de su tratamiento.

USO DE RECURSOS: El panel considera que las intervenciones recomendadas pueden implicar un mayor uso de recursos por el costo de los medicamentos.

VALORES Y PREFERENCIAS DE PACIENTES: El estudio cualitativo diseñado para la guía reporta que el personal de salud debe tener empatía ante cualquier padecimiento del paciente, y este debe ser uno de los valores primordiales de cualquier tratamiento, el cual debe adaptarse a la situación particular de cada paciente y a su estadio. El paciente debe participar en las decisiones informadas sobre su manejo y conocer todos los posibles efectos secundarios.

APLICABILIDAD E IMPACTO EN LA EQUIDAD El panel de expertos considera que todos los miembros del personal de salud pueden aceptar las recomendaciones dado que corresponde al manejo adecuado de la patología. El tratamiento de los pacientes debe realizarse en centros especializados los cuales se encuentran en las grandes ciudades del país, por lo tanto los pacientes de áreas remotas pueden tener dificultades de acceso.

Referencias bibliográficas

1. Amanda E. Hird, Diana E. Magee, Bimal Bhindi, Xiang Y. Ye, Thenappan Chandrasekar, Hanan Goldberg, Laurence Klotz, Neil Fleshner, Raj Satkunasivam, Zachary Klaassen, Christopher J.D. Wallis. A Systematic Review and Network Meta-analysis of Novel Androgen Receptor Inhibitors in Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer
2. Martina Maggi, Stefano Salciccia, Francesco Del Giudice, Gian Maria Busetto, Ugo G. Falagario, Giuseppe Carrieri, Matteo Ferro, Angelo Porreca, Giovanni Battista Di Pierro, Vittorio Fasulo, Viviana Frantellizzi, Giuseppe De Vincentis, Ettore De Berardinis and Alessandro Sciarra. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials With Novel Hormonal Therapies for Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: An Update From Mature Overall Survival Data.
3. Zefu Liu, MD, Tong Zhang, MD, Zikun Ma, MD, Shiyang Zheng, MD, Junying Chen, MD, Zhiming Wu, MD, Xia Zheng, BS, Xiangdong Li, MD, and Zhuwei Liu, MD, PhD. Systemic Management for Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. A Systematic Review and Network Meta-Analysis.
4. Alejo Rodríguez-Vida, MD, PhD, Andrés Rodríguez-Alonso, Eduardo Useros-Rodríguez, Alba Quesada-García, Jacobo R. Muñoz-Del-Toro, Álvaro Juárez-Soto. Impact of New Systemic Therapies in Overall Survival in Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis.
5. Keiichiro Mori, Hadi Mostafaei, Benjamin Pradere, Reza Sari Motlagh, Fahad Quhal, Ekaterina Laukhtina, Victor M. Schuettfort, Mohammad Abufaraj, Pierre I. Karakiewicz, Takahiro Kimura, Shin Egawa, y Shahrokh F. Shariat. Apalutamide, enzalutamide, and darolutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis.
6. Yohann Lorient, Stéphane Supiot, Jean-Baptiste Beauval, Friederike Schlürmann, Gilles Pasticier, Paul Sargos, Philippe Barthélémy, Géraldine Pignot, Denis Maillat, Sébastien Vincendeau, Emmanuel Gross, Guillaume Ploussard, Marc-Olivier Timsit, Delphine Borchiellini. Management of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: A systematic review.

Pregunta 13: ¿Cuál es la efectividad y seguridad de las terapias de segunda línea para el manejo de los pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración con metástasis? (Pregunta nueva).

POBLACIÓN	INTERVENCIONES	DESENLACES
Hombres con cáncer de próstata resistentes a la castración con metástasis	• Docetaxel + corticosteroides • Abiraterona + Corticoesteroides • Cabazitaxel + Prednisona • Enzalutamida • Radio-223	• Supervivencia global • Supervivencia libre de progresión radiológica • Supervivencia libre de recaída bioquímica • Certeza de vida • Eventos adversos (toxicidad) • Supervivencia libre de eventos esqueléticos (fractura, compresión medular, necesidad de radioterapia, cirugía ósea)

No	Nueva recomendación 2022
28 	Se recomienda docetaxel con prednisona, cabazitaxel con prednisona, abiraterona con prednisona, enzalutamida, o radio223 para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistentes a la castración. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○
☒	Se debe evitar cambiar de un agente hormonal a otro (abiraterona a enzalutamida y viceversa). Se prefiere la secuencia de agente hormonal a quimioterapia o viceversa. Punto de buena práctica
☒	No está indicado el uso de radio223 en pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración con compromiso visceral o ganglionar >3cm. Punto de buena práctica
29	Se recomienda el uso de olaparib en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistentes a la castración y con alteración de genes de recombinación homóloga, que han progresado a un agente hormonal de segunda generación. *El efecto es diferencial según el gen alterado. Se recomienda priorizar su uso en pacientes con los genes BRCA1, BRCA2. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○
30	Se recomienda usar 177Lu-PSMA-617 en los pacientes resistentes a la castración con metástasis posterior al uso de terapia antiandrogénica y quimioterapia con lesiones metastásicas que sobreexpresan PSMA. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○

No	Nueva recomendación 2022
☒	Estas terapias de manejo en el contexto de resistente a la castración, para el manejo de pacientes cáncer de próstata resistentes a la castración con metástasis, deben ser definidas en una junta multidisciplinaria. Punto de buena práctica
☒	Se debe realizar la búsqueda de alteraciones de los genes de la recombinación homologa y evaluar inestabilidad microsatelital en los pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración con metástasis. La consejería genética debe realizarse en quienes se sospeche o se documente algún síndrome de cáncer hereditario. Punto de buena práctica

Abiraterona y enzalutamida

Una RS (Calidad moderada) evaluó la eficacia y seguridad de abiraterona acetato y enzalutamida para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración. Se incluyeron 4 ECAS que compararon las intervenciones con placebo y los resultados se presentan a continuación (1):

- Se encontraron 2 ECAS (2283 participantes, edad promedio 70 años +/- 8 años) que evaluaron abiraterona con prednisona comparado con prednisona con placebo y reportaron un efecto en la supervivencia global (HR:0.69 IC95% (0.60-0.80), I2:4%, certeza de la evidencia moderada por sesgo de selección); tiempo para la progresión de PSA (HR:0.52 IC95% (0.45-0.59), I2:31%, certeza de la evidencia moderada por sesgo de selección); supervivencia libre de progresión radiográfica (HR:0.64 IC95% (0.57-0.71), I2:29%, certeza de la evidencia moderada por sesgo de selección); y mayores efectos secundarios serios (RR:1.18 IC95% (1.06-1.31), I2:86%, certeza de la evidencia muy baja por sesgo de selección y heterogeneidad) (1).
- Se encontraron 2 ECAS (1777 participantes, edad promedio 70 años +/- 8 años) que evaluaron enzalutamida con prednisona comparado con prednisona con placebo y reportaron un efecto en la supervivencia global (HR:0.19 IC95% (0.17-0.22), I2:0%, certeza de la evidencia moderada por sesgo de selección); supervivencia libre de progresión radiográfica (HR:0.35 IC95% (0.32-0.39), I2:85%, certeza de la evidencia muy baja por sesgo de selección y heterogeneidad); y mayores efectos secundarios serios (RR:1.34 IC95% (1.22-1.48), I2:86%, certeza de la evidencia muy baja por sesgo de selección y heterogeneidad) (2).

Una RS (Calidad baja) evaluó la eficacia y seguridad de abiraterona con prednisona (AP) comparada con enzalutamida (EZ) en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración. Se incluyeron 15 estudios observacionales con 3.546 participantes. Se encontró efecto de la EZ comparada con AP en la tasa de respuesta de PSA (RR:0.69 IC95%(0.61-0.79), I2:29%) y mayor fatiga (RR:0.45 IC95%(0.24-0.85), I2:0%,). La certeza de la evidencia muy baja por riesgo de sesgo e imprecisión (2).

Una RS (Calidad baja) evaluó la eficacia y seguridad de terapia de anihilación andrónica (TAA) comparada con terapia de deprivación andrónica (TDA) en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración. Se incluyeron 3 ECA con 3.787 participantes. No se encontró efecto de la TAA en la SG ($p > 0.05$) y se reportó menos supervivencia a 36 meses ($p < 0.05$). La certeza de la evidencia es baja por riesgo de sesgo e imprecisión (3).

Secuencia uso AP y EZ

Una RS (Calidad baja) evaluó la secuencia óptica de uso de abiraterona con prednisona (AP) y enzalutamida (EZ) en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración. Se incluyeron 7 estudios observacionales con cinco secuencias de tratamiento desarrollados en Estados Unidos y Europa. Se encontró efecto de la secuencia en AP-EZ comparada con EZ-AP en PSA-PFS (HR:0.54 IC95%(0.36-0.82), I²:0%, certeza de la evidencia muy baja por riesgo de sesgo e imprecisión); y SG (HR:0.75 IC95%(0.45-1.26), I²:0%, certeza de la evidencia muy baja por riesgo de sesgo e imprecisión). No se reportan efectos secundarios (4).

Inhibidores de enzima PARP (Polimerasa polyADP ribosa)

Una RS (Calidad baja) evaluó la eficacia y seguridad de los inhibidores PARP administrados solos (olaparib, veliparib, rucaparib, niraparib, talazoparib) o combinados con inhibidores de la señalización AR, terapias inmunomoduladores, y quimioterapia en 1219 pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración comparada con cuidado estándar. Se incluyeron 9 ensayos clínicos incluyendo pacientes con tumores HRD-positivo. No se encontraron diferencias en la tasa global de respuesta (OR:1.36 IC95% (0.84-2.19), I²:0%, certeza muy baja por riesgo de sesgo de selección e imprecisión), y tasa de PFS a 6 meses (OR:1.37 IC95% (0.84-2.23), I²:51%, calidad muy baja por riesgo de sesgo de selección, heterogeneidad e imprecisión). Se reportó efecto en la tasa de PFS a 6 meses (OR:1.66 IC95% (1.03-2.67), I²:0%, certeza muy baja por riesgo de sesgo de selección, e imprecisión). Al analizar los pacientes con tumores HRD-positivo, no se reportó efecto en tasa global de respuesta, tasa de PFS a 6 y 12 meses $p > 0.05$ certeza muy baja por riesgo de sesgo de selección, e imprecisión (5).

Otras terapias

Una RS (calidad moderada) evaluó las intervenciones de segunda línea para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración. Se incluyeron 9 ECA que se presentan a continuación (6).

- Cabazitaxel con prednisona comparado con mitoxantrona mas prednisona. Un ECA con 755 pacientes encontró diferencias en SG (HR:0.70 IC95%(0.59-0.83). Después de 2 años la supervivencia (RR:1.93 IC95% (1.28-2.91) y PFS (HR:0.74 IC95% (0.64-0.86). fueron mayores en el grupo de mitoxantrona. No reportan datos de efectos secundarios. La certeza de la evidencia es alta y moderada.

- Abiraterona acetato con prednisona comparado con placebo más prednisona. Un ECA con 1195 pacientes encontró diferencias que favorecen al grupo de abiraterona en SG (HR:0.74 IC95% (0.64-0.86) y PFS (HR:0.66 IC95%(0.58-0.76). No se reportaron diferencias en ES (RR:1.19 IC95% (0.94-1.51). La certeza de la evidencia es alta.
- Enzalutamida comparada con placebo. Un ECA con 1199 pacientes encontró diferencias que favorecen al grupo de enzalutamida en SG (HR:0.63 IC95%(0.53-0.75) y progresión de la enfermedad (HR:0.40 IC95%(0.35-0.47), con menos ES (RR:0.85 IC95%(0.76-0.96) y mejor calidad de vida (RR:2.91 IC95%(2.123.98). La certeza de la evidencia es alta.
- Sipuleucel-T comparado con placebo. Un ECA con 512 pacientes encontró diferencias que favorecen al grupo de sipuleucel-T en SG (HR:0.78 IC95% (0.61-0.98) y ES (RR:0.90 IC95% (0.70-1.17). Sin diferencias en PFS (HR:0.95 IC95% (0.77-1.17) y progresión de la enfermedad (HR:0.92 IC95% (0.75-1.12). No se reportaron diferencias en ES (RR:1.19 IC95% (0.94-1.51). La certeza de la evidencia es baja por sesgo de selección e imprecisión.
- Ipilimumab comparado con placebo. Un ECA con 799 pacientes no encontró diferencias en SG (HR:0.85 IC95% (0.72-1.00) y si encontró efecto en PFS (RR:0.70 IC95%(0.61-0.82) y ES (RR:1.65 IC95%(1.46-1.87) . La certeza de la evidencia es baja por sesgo de selección e imprecisión.
- Orteronel con prednisona comparado con placebo más prednisona. Un ECA con 1099 pacientes encontró diferencias que favorecen al grupo de orteronel en PFS (HR:0.76 IC95% (0.65-0.88), SG (HR:0.88 IC95%(0.74-1.06), y mayores ES tipo III y IV (RR:1.26 IC95%(1.13-1.40). La certeza de la evidencia es moderada por riesgo de sesgo de selección.
- Satraplatina con prednisona comprada con placebo más prednisona. Un ECA con 950 pacientes encontró diferencias que favorecen al grupo de la intervención en PFS (HR:0.67 IC95% (0.57-0.77), sin diferencias en SG (HR:0.98 IC95%(0.84-1.15), y mayores ES tipo III y IV (RR:1.12 IC95%(1.06-1.18). La certeza de la evidencia es moderada por riesgo de sesgo de selección.
- Sunitinib con prednisona comparado con placebo más prednisona. Un ECA con 873 pacientes encontró diferencias que favorecen al grupo de la intervención en PFS (HR:0.67 IC95% (0.57-0.77), sin diferencias en SG (HR:0.91 IC95%(0.76-1.09), y mayores ES tipo III y IV. La certeza de la evidencia es baja por riesgo de sesgo de selección e imprecisión.

Una RS (calidad baja) evaluó la eficacia y seguridad de la adición de docetaxel, abiraterona, apualutamida o enzalutamida a la terapia de deprivación androgénica (TDA) para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata sensible a la castración. Se incluyeron 7 ensayos clínicos que compararon seis tratamientos comparados con placebo, no tratamiento y TDA estándar (bicalutamida, nilutamida o flutamida). A continuación, se presentan los resultados por tratamiento (7):

Ensayo (No. Pacientes)	Medicamento adicionado a TDA	Comparador (adicionada a TDA)	SG, HR (IC95%) Certeza de la evidencia GRADE baja	rPFS, HR (IC95%) Certeza de la evidencia GRADE baja	Efectos secundarios serios, n°/total (%) Certeza de la evidencia GRADE baja	
					Intervención	Comparador
GETUG- AFU15 385	Docetaxel	Solo TDA	0.88 (0.68- 1.14)	0.69 (0.55- 0.87)	72/189 (38)	0/186 (0)
CHAARTED 790	Docetaxel	Solo TDA	0.72 (0.59- 0.89)	0.62 (0.51- 0.75)	116/390 (30)	12/392 (3)
STAMPEDE 2088	Docetaxel	Solo TDA	0.81 (0.69- 0.95)	0.69 (0.59- 0.81)	NR	NR
	Abiraterona	Solo TDA tratamiento	0.61 (0.49- 0.79)	0.45 (0.37- 0.54)	NR	NR
LATITUDE 1199	Abiraterona	Placebo	0.616 (0.524- 0.724)	0.47 (0.39- 0.55)	192/597 (32)	151/602 (25)
TITAN 1052	Apalutamida	Placebo	0.67 (0.51- 0.89)	0.48 (0.39- 0.60)	104/524 (20)	107/527 (20)
ARCHES 1150	Enzalutamida	Placebo	0.81 (0.53- 1.25)	0.39 (0.30- 0.50)	104/572 (18)	112/574 (20)
ENZAMET 1125	Enzalutamida	TDA estándar	0.67 (0.52- 0.86)	0.40 (0.33- 0.47)	235/563 (42)	189/558 (34)

Abreviatura: TDA, terapia de privación de andrógenos; IC, intervalo de confianza; HR, hazard ratio; SG, supervivencia global; rPFS, supervivencia libre de progresión radiográfica (incluyendo la supervivencia libre de progresión en STAMPEDE, el tiempo hasta la progresión clínica en CHAARTED, y libre de progresión clínica en ENZAMET); ESG, eventos adversos graves

Rydzewska y colaboradores en una revisión sistemática del año 2017 (AMSTAR 2: Certeza alta), evaluaron la eficacia y seguridad de la terapia supresora de andrógenos o ADT del inglés androgen deprivation therapy (Éstos incluyen, quimioterapia citotóxica, radio-223 y próxima generación inhibidores del eje del receptor de andrógenos, incluida la enzalutamida)

en combinación con prednisona y acetato de abiraterona (AAP) para el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración con metástasis en comparación con la terapia supresoras de andrógenos como tratamiento único. Dentro de los estudios analizados incluyeron dos estudios aleatorizados paralelamente, sin embargo, el principal desenlace está dirigido a mortalidad, no se realizó cegamiento de los pacientes (8).

Se incluyeron 2201 participantes aleatorizados de los dos estudios incluidos (STAMPIDE Y LATITUD), con una edad media de 67 AÑOS (33 a 92 años), con diagnóstico de cáncer de próstata (Estado clínico T1 a T3, M1), Con puntuación Gleason ≥ 8 , que hubiesen recibido alguna terapia supresora de andrógenos. Se obtuvieron 8.291 referencias de las cuales, 3 estudios fueron clasificados como potenciales para inclusión, pero solo 2 fueron incluidos para análisis cualitativo y cuantitativo. El desenlace principal fue la Sobrevida general y por subgrupos según la edad (≥ 70 años y < 70 años). Como hallazgos secundarios se reportaron; Sobrevida sin recurrencia (PSA ≥ 2 mg/dl, presencia de síntomas o hallazgos radiológicos hasta por 33 meses) y eventos adversos. Los autores reportan una reducción del riesgo de muerte de un 14% a 3 años de seguimiento para los pacientes a quienes se les administró ADT + AAP en comparación con la terapia única ADT. Se reportaron 319 muertes de 1097 pacientes tratados con ADT + AAP con una sobrevida a 3 años en comparación con 455 muertes en 1104 pacientes de los tratados con ADT como única terapia (HR 0.62 IC95% (0.53-0.71) $p=0.01$, $I^2= 0\%$, 2201 pacientes). Según los subgrupos por edad se reportó en la población < 70 años una sobrevida general mayor en los pacientes tratados con ADT + AAP (185 muertes/663 pacientes tratados) que en pacientes tratados con ADT (304 muertes/688 pacientes tratados) HR 1.30 IC95% (1-1.69) $p=0.05$, $I^2= 0\%$, 1351 pacientes. Igualmente, en la población mayor de 70 años, los pacientes tratados con ADT + AAP (134 muertes/436 pacientes) presentaron mayor sobrevida que los pacientes tratados con ADT (151 muertes/416 pacientes) HR 1.54, IC95% (1.14-2.08), $p 0.005$, 852 pacientes. Se reporta mayor sobrevida sin recurrencia para los pacientes a quienes se les administró ADT + AAP. 412 pacientes de 1097 tratados, presentaron recurrencia a los 24 meses, en comparación con la terapia única ADT en donde se evidenciaron 655 recurrencias de 1144 pacientes tratados con ADT (HR 0.45 IC95%(0.40-0.51) $p=0.00006$, $I^2= 0\%$, 2251 pacientes) (8).

Los autores reportan que no se presentaron eventos adversos asociados al tratamiento con APP a nivel musculoesquelético, gastrointestinal, neurológico o respiratorio. Sin embargo, Se reporta cardio toxicidad aguda grado III-IV (OR 2.93, IC95% (1.74-4.93), $p<0.001$), hepatotoxicidad (OR 3.09, IC 95% (2.12-4.50), $p < 0.001$) y eventos vasculares principalmente relacionados con hipertensión (OR 2.28, IC 95% (1.71-3.03) $p < 0.001$) (8).

Tercera línea

Una RS (AMSTAR 2: críticamente baja) evaluó la eficacia y seguridad de ^{177}Lu -PSMA-617 para tercera línea de pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración. Se incluyeron 16 estudios observacionales (671 pacientes). Se reporta que el 75% (IC95% 70-79%, $I^2:48\%$)

de los pacientes mostraron disminución de los niveles de PSA. El 46% (IC95% 40-53%, I²: 64%) mostró disminución más grande del 50% de PSA. El 35% de los pacientes reportaron remisión parcial (175 pacientes). El 32.6% murieron durante el tratamiento y el seguimiento. Progresión de la enfermedad se reporta en 19% (IC95% 11-27%, I²:61%). Se reporta toxicidad de bajo grado en el 23% (IC95% 7-35%) de los pacientes. El 15% de los pacientes presentaron trombocitopenia y el 9,5% nefrotoxicidad (9).

BALANCE RIESGO BENEFICIO: Los pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración con metastásis necesitan un manejo eficaz que aumente la supervivencia con menores efectos secundarios. Se enfatiza la importancia de que los pacientes sean atendidos con calidad y de forma oportuna en centros especializados.

USO DE RECURSOS: El panel considera que las intervenciones recomendadas pueden implicar un mayor uso de recursos por el costo de los medicamentos.

VALORES Y PREFERENCIAS DE PACIENTES: El estudio cualitativo diseñado para la guía reporta que la mayoría de los pacientes entienden las opciones terapéuticas ofrecidas y participan en la decisión. Sin embargo, se evidencia desconocimiento o falta de comprensión sobre el tratamiento, pero también sobre la etapa en que fue descubierto el cáncer.

APLICABILIDAD E IMPACTO EN LA EQUIDAD El panel de expertos considera que todos los miembros del personal de salud pueden aceptar las recomendaciones dado que corresponde al manejo adecuado de la patología. El tratamiento de los pacientes debe realizarse en centros especializados los cuales se encuentran en las grandes ciudades del país, por lo tanto, los pacientes de áreas remotas pueden tener dificultades de acceso.

Referencias bibliográficas

1. Wei Z, Chen C, Li B, Li Y, Gu H. Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate and Enzalutamide for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021 Aug 27; 11:732599. doi: 10.3389/fonc.2021.732599. PMID: 34513709; PMCID: PMC8429926.
2. Wang X, Hui Y, Wang S, Hu X, Yu X, Wang W, Zhang X, Liu L. Comparison of effectiveness and safety outcomes of abiraterone versus enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci.* 2020; 23:451-461. doi: 10.18433/jpps31003. PMID: 33217255.
3. Fallara G, Belladelli F, Robesti D, Raggi D, Nocera L, Marandino L, Galsky MD, Montorsi F, Malavaud B, Ploussard G, Necchi A, Martini A. Androgen annihilation versus advanced androgen blockage as first line treatment for metastatic castration resistant prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022 Nov; 179:103801. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103801. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36031173.
4. Cassinello J, Domínguez-Lubillo T, Gómez-Barrera M, Hernando T, Parra R, Asensio I, Casado MA, Moreno P. Optimal treatment sequencing of abiraterone acetate plus prednisone and enzalutamide in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2021 Feb; 93:102152. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102152. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33486302.

5. Wu K, Liang J, Shao Y, Xiong S, Feng S, Li X. Evaluation of the Efficacy of PARP Inhibitors in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021 Dec 17; 12:777663. doi: 10.3389/fphar.2021.777663. PMID: 34975480; PMCID: PMC8718674.
6. Poorthuis MHF, Vernooij RWM, van Moorselaar RJA, de Reijke TM. Second-line therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with progression after or under docetaxel: A systematic review of nine randomized controlled trials. *Semin Oncol*. 2017 Oct;44(5):358-371. doi: 10.1053/j.seminoncol.2017.10.005. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29580437.
7. Wang L, Paller CJ, Hong H, De Felice A, Alexander GC, Brawley O. Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2021 Mar 1;7(3):412-420. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.6973. PMID: 33443584; PMCID: PMC7809610.
8. Larysa H.M. Rydzewska, Sarah Burdett, Claire L. Vale, Noel W. Clarke, Branko Miladinovic, Karim Fizazi, Thian Kheoh, Nicholas D. James, Malcolm D. Mason, Mahesh K.B. Parmar, Melissa R. Spears, Christopher J. Sweeney, Matthew R. Sydes, NamPhuong Tran, Jayne F. Tierney, the STOPCaP Abiraterone. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis.
9. Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, Dwivedi SN, Bal C. Radioligand Therapy With ¹⁷⁷Lu-PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2019 Aug;213(2):275-285. doi: 10.2214/AJR.18.20845. Epub 2019 Apr 17. PMID: 30995089.

Pregunta 14: En hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, ¿cuál es la efectividad y seguridad de las terapias óseas para el manejo de las complicaciones de las metástasis? (Actualización).

POBLACIÓN	INTERVENCIONES	DESENLACES
Hombres con metástasis ósea confirmada proveniente de cáncer de próstata	- Ácido Zoledrónico - Acido Ibandrónico - Denosumab - Calcio + Vitamina D - Radioisótopos (Estroncio, Renio, Samario, Radio) - Radioterapia (2D, 3DCRT, IMRT, SBRT) - Cirugía ortopédica	- Control del dolor - Fracturas patológicas - Tiempo hasta radioterapia paliativa - Supervivencia global - Supervivencia libre de eventos esqueléticos - Supervivencia libre de eventos esqueléticos sintomáticos - Certeza de vida - Toxicidad - Compresión medular - Requerimiento de uso de opioides.

No	Nueva recomendación 2022
31	Se recomienda usar ácido zoledrónico o denosumab para evitar el riesgo de las complicaciones esqueléticas en los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con compromiso óseo. La selección de la terapia debe realizarse en función de las características del paciente y función renal. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○
32	Se recomienda usar calcio con vitamina D como soporte óseo en pacientes con cáncer de próstata metastásico óseo con terapia de supresión androgénica. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○
33	Se recomienda la cirugía ortopédica, radioterapia o ambas para el manejo de eventos esqueléticos óseos de los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○
☒	Los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración deben tener valoración odontológica previa al inicio de la terapia antirresortiva. Punto de buena práctica

-Ácido Zoledrónico: Se incluyó una revisión sistemática con metaanálisis publicada en el año 2017 (1), con el objetivo de evaluar los efectos de los bifosfonatos en hombres con metástasis óseas por cáncer de próstata. En total, se incluyeron 18 estudios realizados en 4.843 pacientes con un rango de edad promedio de 66 a 76 años, con diagnóstico confirmado de cáncer de próstata primario y al menos una metástasis ósea confirmada por imágenes o

examen histológico, de los cuales en 7 tuvieron ácido zoledrónico (AZ) como intervención y placebo o ningún tratamiento como comparador. En general, los estudios primarios incluidos tuvieron certeza metodológica moderada. En cuanto a los resultados, para algunos desenlaces la revisión reportó de forma narrativa los resultados de los estudios incluidos debido a una alta heterogeneidad entre ellos. Los desenlaces de interés de este resumen para los que se reportó información, se describen a continuación:

- El control de dolor fue reportado por dos estudios primarios incluidos dentro de la revisión sistemática. Un estudio de ensayo clínico aleatorizado que incluyó 402 pacientes aunque no reportó su edad promedio mostró una reducción significativa del dolor ($P < 0,05$) en las semanas 6, 8 y 12; mientras que otro ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 643 pacientes con edad promedio de 72 años, reportó una reducción significativa en las semanas 3, 9, 21 y 24 (semana 3: $P = 0,003$, semana 9: $P = 0,03$, semana 21: $P = 0,014$, semana 24: $P = 0,024$), los dos fueron comparados con placebo. Además, de un aumento significativamente menor en las puntuaciones de dolor ($P = 0,05$). Los dos estudios descritos anteriormente utilizaron métodos diferentes para evaluar este desenlace.
- Fracturas patológicas fue reportado como un resultado agrupado en metanálisis incluyendo seis ensayos clínicos de la revisión sistemática y un total de 2.226 pacientes, en el que se reportó una reducción significativa en el brazo de intervención del número de fracturas patológicas en comparación con el grupo control (RR 0,68; IC del 95%: 0,53 a 0,87; $p = 0,002$, $I^2 = 35\%$, $P = 0,0020$).
- Aunque el tiempo hasta radioterapia paliativa no fue reportado por ninguno de los estudios primarios incluidos en la revisión sistemática, sin embargo se reportó un resultado agrupado en metanálisis para el desenlace de radioterapia dirigida al hueso incluyendo seis ensayos clínicos de la revisión sistemática y un total de 1.696 pacientes, en el que no se encontró una diferencia clara entre los grupos evaluados (RR 0,90; IC del 95%: 0,77 a 1,06; $I^2 = 0\%$; $P = 0,21$).
- La supervivencia global fue reportada por tres estudios primarios incluidos en la revisión sistemática. Un ensayo clínico aleatorizado de 645 pacientes, con una edad promedio de 66 años, indicó un aumento de la supervivencia entre 4 meses ($P = 0,02$), 1,9 meses (CRI 0,88; IC del 95%: 0,7 a 1,12; $P = 0,29$) y 82 días ($P = 0,091$), comparado contra placebo. Otro ensayo clínico aleatorizado que incluyó 757 pacientes con edad promedio de 68 años, reportó una mediana de mayor sobrevida (0,07 meses) a favor del grupo control (CRI 0,99; IC del 95%: 0,84 a 1,16; $P = 0,91$); y un tercer ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 227 pacientes con edad promedio de 72 años no encontró diferencias (CRI 0,78; IC del 95%: 0,49 a 1,23; $P = 0,28$).
- Aunque la supervivencia libre de eventos no fue reportada dentro de los estudios primarios incluidos en la revisión sistemática, el análisis agrupado en metaanálisis de nueve ensayos clínicos que incluyeron a 3.153 pacientes con un rango promedio de edad de 66 a 72 años, reportó una reducción en la incidencia de cualquier SRE (RR 0,87; IC del 95%: 0,81 a 0,94; $I^2 = 19\%$; $P = 0,27$) comparado contra placebo placebo.

- La certeza de vida fue reportada por dos estudios primarios incluidos en la revisión sistemática. Un ensayo clínico aleatorizado que incluyó 402 pacientes que no reportó edad promedio de los participantes, indicó que no hay diferencia significativa en ninguno de los elementos de la certeza de vida distintos de “Interferencia con las actividades generales” en las semanas 30 a 32 y 42 a 44 ($P < 0,05$) a favor de AZ. El otro ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 643 pacientes con edad promedio de 72 años, tampoco mostró diferencias significativas entre los participantes respecto a las puntuaciones de certeza de vida FACT-G y las puntuaciones EURO-QOL. Ambos fueron comparados con placebo.
- La compresión medular fue reportada como el resultado agregado en metaanálisis de seis ensayos clínicos aleatorizados incluidos en la revisión sistemática con un total de 2.226 pacientes y edades promedio entre 68 y 72 años mostró una reducción en el número de participantes afectados (RR 0,67; IC del 95%: 0,50 a 0,89; $I^2 = 0\%$; $P = 0,005$) comparado con placebo.

Sobre el AZ, también se incluyó una revisión sistemática con metaanálisis en red publicada en 2020 (2) de 25 estudios y 7.435 pacientes, que tuvo el objetivo de evaluar los efectos de los bisfosfonatos y los inhibidores de RANKL como tratamiento de apoyo para pacientes con cáncer de próstata con metástasis óseas y generar una clasificación de tratamiento clínicamente significativa según su seguridad y eficacia, sin embargo este estudio incluyó la revisión sintetizada anteriormente (1) y agregó siete ensayos adicionales con otros biofosfatos e inhibidores de RANKL pero ninguno relevante en la intervención con AZ evaluada en este resumen de evidencia.

-Denosumab: Se incluyó una revisión sistemática con metaanálisis en red publicada en el año 2020 (2), con el objetivo de evaluar los efectos de los bisfosfonatos y los inhibidores de RANKL como tratamiento de apoyo para pacientes con cáncer de próstata con metástasis óseas y generar una clasificación de tratamiento clínicamente significativa según su seguridad y eficacia. En total, se incluyeron 25 estudios realizados con 7.435 adultos con un diagnóstico confirmado de cáncer de próstata y metástasis óseas, independientemente del estadio de la enfermedad o el tipo de tratamiento, sensibles tanto a las hormonas como resistentes a la castración que recibían bifosfonatos o inhibidores de RANKL, de los cuales dos investigaron los efectos de AZ en comparación con denosumab. En general, los estudios primarios incluidos tuvieron certeza metodológica de alta a baja. En cuanto a los resultados, para algunos desenlaces la revisión reportó de forma narrativa los resultados de los estudios incluidos debido a una alta heterogeneidad entre ellos. Los desenlaces de interés de este resumen para los que se reportó información, se describen a continuación:

- La supervivencia global aunque no fue reportada como desenlace dentro de la revisión, se reportó la mortalidad como resultado agregado del metaanálisis en red de 13 ensayos clínicos aleatorizados realizados con 5.494 pacientes incluidos en la revisión sistemática, encontrando que el tratamiento con ácido zoledrónico y denosumab probablemente no

reduce ni aumenta la mortalidad en comparación con ningún tratamiento o placebo (ácido zoledrónico RR 0,90; IC del 95%: 0,80 a 1,01; denosumab RR 0,93; IC del 95%: 0,77 a 1,11; valores de P no reportados).

- Aunque supervivencia libre de eventos esqueléticos tampoco fue reportada, se reportó el número total de SSE como resultado agregado del metaanálisis en red de 12 ensayos clínicos aleatorizados realizados con 5.240 pacientes incluidos en la revisión sistemática, reportando que el tratamiento con ácido zoledrónico (RR 0,84; IC del 95%: 0,72 a 0,97) y denosumab (RR 0,72; IC del 95%: 0,54 a 0,96) podría reducir del número total de SSE. Sin embargo, denosumab aumenta la incidencia de otros desenlaces como osteonecrosis de la mandíbula (CR 3,45; IC del 95%: 1,06 a 11,24; valor de P no reportado (Resultado agregado del metaanálisis en red de cuatro ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron a 3.006 pacientes).
- Para la certeza de vida, un estudio primario incluido en la revisión sistemática con 1.904 participantes comparó el ácido zoledrónico y el denosumab mostrando que más participantes tratados con ácido zoledrónico que participantes tratados con denosumab experimentaron una disminución mayor o igual a cinco puntos en las puntuaciones totales de la Evaluación funcional de la terapia del cáncer: general durante un rango de 18 meses (diferencia relativa promedio = 6,8%, rango -9,4% a 14,6%) o empeoramiento de la certeza de vida relacionada con el cáncer.

-Calcio + Vitamina D: Se incluyó una revisión sistemática con metaanálisis publicada en el año 2017 (1), con el objetivo de evaluar los efectos de los bifosfonatos en hombres con metástasis óseas por cáncer de próstata. En total, se incluyeron 18 estudios realizados con 4.843 pacientes con un rango de edad promedio de 66 a 76 años, con diagnóstico confirmado de cáncer de próstata primario y al menos una metástasis ósea confirmada por imágenes o examen histológico, de los cuales en tres estudios que incluyeron 1.393 pacientes, con un rango de edad promedio entre 66 y 72 años, tuvieron terapia suplementaria diaria con calcio 500 mg por vía oral y vitamina D 400 UI a 500 UI con AZ y placebo o ningún tratamiento como comparador. En general, los estudios primarios tuvieron certeza metodológica moderada. Los desenlaces sin embargo no fueron analizados por separado sino reportados de manera agrupada con los resultados para AZ, ya sintetizados en este resumen (en el apartado “*Ácido Zoledrónico*”).

-Radioisótopos (Estroncio, Renio, Samario, Radio): Se incluyó una revisión sistemática con metaanálisis publicada en el año 2015 (3), con el objetivo de evaluar el impacto de los radiofármacos (PR) en el cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) sobre el control del dolor, los eventos esqueléticos sintomáticos (SSE), el perfil de toxicidad, la certeza de vida y la supervivencia general (SG). En total, se incluyeron 8 ensayos clínicos aleatorizados realizados con 1.877 pacientes con un rango de edad promedio de 69 a 71 años, con cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) metastásico con metástasis ósea, tratados con estroncio-89 (5 estudios; 715 pacientes con rango de edad promedio entre 69 y 71 años), samario-153 (1 estudio; 152 pacientes con edad promedio de 70 años), renio-186 (1 estudio; 131 pacientes con edad promedio de 69 años), radio-223 (1 estudio; 921 pacientes con edad

promedio de 71 años) como intervención, comparado con placebo o tratamiento activo (Local RT, Gy/1 Fr, Gy/5 Fr, Gy/10 Fr). El riesgo de sesgo fue alto a bajo en los estudios primarios incluidos. Los desenlaces de interés de este resumen para los que se reportó información, se describen a continuación:

- El control del dolor, fue reportado como el resultado agregado del metanálisis de 8 ensayos clínicos y un total de 1.877 pacientes incluidos en la revisión sistemática, mostrando una asociación significativa en la reducción de la intensidad del dolor y SSE con el uso de PR comparado con placebo (OR 0,63; IC del 95%: 0,51 a 0,78, I² = 27%, P = 0,0001).
- Supervivencia general (SG), fue reportada por siete ensayos clínicos con 1.845 pacientes incluidos en la revisión sistemática. De estos, dos ensayos clínicos mostraron una mejora significativa en la SG; cinco ECA no mostraron diferencias y un ECA mostró una mejor supervivencia en el brazo de control (OR 0,84; IC del 95%: 0,64 a 1,04, I² = 47%, P = 0,11).
- Aunque la supervivencia libre de eventos esqueléticos sintomáticos no fue reportada en la revisión sistemática, la tasa para los eventos esqueléticos sintomáticos (SSE) fue reportada como el resultado agregado en metaanálisis de ocho ensayos clínicos con una población de 1.877 pacientes incluidos en la revisión sistemática mostrando una tasa significativamente menor en los pacientes tratados con PR (OR 0,63; IC del 95%: 0,51 a 0,78, I² = 27%; P = 0,0001).
- Movilidad funcional y certeza de vida, fue reportado en la revisión sistemática como el resultado agregado de tres ensayos clínicos aleatorizados con 1.178 pacientes examinaron la certeza de vida como uno de los resultados. La movilidad funcional general y la certeza de vida mejoraron significativamente en los pacientes tratados con PR (OR 0,71; IC del 95%: 0,55 a 0,91, I² = 65%; P = 0,006).
- La toxicidad fue reportada en todos los estudios incluidos en revisión sistemática. Estroncio-89 fue reportado en cinco ensayos clínicos aleatorizados y samario-153, renio-186 y radio-223 en los tres ensayos clínicos aleatorizados restantes. Los efectos secundarios hematológicos de grado 3 y 4 (trombocitopenia: OR 4,26; IC del 95%: 2,22 a 8,18; I² = 63,5%; P = 0,01; y leucopenia: OR 7,98; IC del 95%: 1,82 a 34,95; I² = 50,7%; P = 0,02) y los efectos no hematológicos (brote de dolor: OR 6,82; IC del 95%: 3,42 a 13,55; I² = 95%; P = 0,04; y emesis: OR 3,61; IC del 95%: 1,76 a 7,40; I² = 65; P = 0,02) fueron significativamente altos con el estroncio-89, mientras que el radio-223 se asoció con eventos de toxicidad ≥ 3 . Las características específicas de la población incluida en estos subanálisis está indicada en la descripción de la revisión sistemática.
- La compresión medular fue reportada como resultado agregado del metanálisis de los estudios primarios incluidos en la revisión, pero ninguna de las estimaciones fueron significativas (estroncio-89: OR 0,83; IC del 95%: 0,42 a 1,52; I² = 80,1%; P = 0,62; samario-153: OR 0,69; IC del 95%: 0,21 a 2,28; I² = 0%; P = 0,05; renio-186: no fue estimado; radio-223: OR 0,24; IC del 95%: 0,14 a 0,41; I² = 50,5%; P = 0,05). Las características específicas de la población incluida en estos subanálisis está indicada en la descripción de la revisión sistemática.

También se incluyó una segunda revisión sistemática con metaanálisis publicada en el año 2016 (4), con el objetivo de evaluar la eficacia de diferentes radiofármacos de búsqueda de hueso para la paliación del dolor óseo maligno del cáncer de próstata. En total, se incluyeron 36 estudios (13 ensayos aleatorizados y 23 estudios prospectivos con tamaños de muestra que oscilaron en un rango entre 13 y 510 participantes) realizados con pacientes de edad promedio entre el rango de 62 y 71 años, con cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) y metástasis osteoblásticas tratados con cloruro de estroncio-89 (12 estudios; tamaños de muestra en un rango entre 23 y 510 pacientes), samario-EDTMP-153 (9 estudios; tamaños de muestra en un rango entre 13 y 177 pacientes), renio-HEDP-186 (13 estudios; tamaños de muestra inferiores a 50 pacientes), renio-HEDP-188 (3 estudios; tamaños de muestra en un rango entre 27 y 64 pacientes), y radio-cloruro-223 (2 estudios; tamaños de muestra de 100 y 122 pacientes) comparado contra placebo o diferentes dosis de radioterapia.

La certeza metodológica de los estudios primarios incluidos estuvo entre media y baja. Los desenlaces de interés de este resumen para los que se reportó información, se describen a continuación:

- Para el control del dolor, se reportó una respuesta al dolor para estroncio-89 de 50 a 60% (rango, 35 a 92%). Para los otros radioisótopos emisores de beta (samario-153, renio-186 y renio-188) se notificaron respuestas de dolor ligeramente más altas (70%: rango, 38-89%). No se encontró correlación entre la dosis administrada y la eficacia al tener en cuenta todos los estudios. Sin embargo, tres estudios con samario-153 compararon diferentes dosis de este radioisótopo dentro del ensayo y en estos tres ensayos se observó la mejor respuesta al dolor con la dosis más alta. La administración repetida de radio-223, produjo respuestas del 50 al 60%. La tasa de respuesta al dolor pareció estar relacionada con la dosis de radio-223, con la mejor paliación del dolor en el grupo que recibió 100 kBq/kg. Las características específicas de la población incluida en estos subanálisis está indicada en la descripción de la revisión sistemática.
- Para la supervivencia general, trece artículos incluidos dentro de la revisión proporcionaron información sobre la supervivencia general de los pacientes. La mediana de supervivencia general osciló entre 4,0 meses y 21 meses (estroncio-89: 6,4 a 12 meses, reportado en 8 estudios; samario-153: 4 a 7,5 meses, reportado en 4 estudios; renio-186: 6,5 a 21 meses, reportado en 4 estudios; renio-188: 7 a 12,7 meses, reportado en 4 estudios; radio-223: 11,4 a 19,6 meses, reportado en 4 estudios). Las características específicas de la población incluida en estos subanálisis está indicada en la descripción de la revisión sistemática.
- Para toxicidad, se reportó toxicidad hematológica en 26 de los 36 estudios incluidos en la revisión sistemática. La leucopenia o neutropenia de grado 3 o 4 se informó del 0% en 15 ensayos, mientras que los otros 11 estudios informaron esto del 1% al 25%. La trombocitopenia de grado 3 o 4 no ocurrió en 14 ensayos y varió del 1% al 21% en los otros 12 ensayos. En los dos estudios con la mayor incidencia de toxicidad hematológica, (leucopenia 25%, trombocitopenia 21%) y (11% y 21%, respectivamente) las dosis

administradas de ^{153}Sm y ^{188}Re fueron más altas de lo habitual. Las características específicas de la población incluida en estos subanálisis está indicada en la descripción de la revisión sistemática.

Y, por último, se incluyó una tercera revisión sistemática con metaanálisis publicada en el año 2020 (6), con el objetivo de evaluar la sobrevida general en hombres con metástasis óseas de CRPC tratados con RI dirigidos al hueso y comparar los efectos de los radioisótopos emisores de α con los radioisótopos emisores de β . En total, se incluyeron 6 estudios realizados con 2.081 pacientes con un rango de edad de 64 a 75 años, que fueron diagnosticados con cáncer de próstata histológicamente probado y progresión de la enfermedad después de la castración quirúrgica o química y tienen evidencia de metástasis ósea, tratados con alpha-emitting (radio-223) y beta-emitting (estroncio-89, samario-153 and renio-188) / RP emisores alfa (radio-223) y emisores beta (estroncio-89, samario-153 y renio-188). La certeza metodológica de los estudios primarios incluidos en la revisión fue declarada como evaluada pero los resultados no fueron reportados. Los desenlaces de interés de este resumen para los que se reportó información, se describen a continuación:

- La supervivencia global, fue reportada por todos los estudios primarios incluidos en la revisión sistemática y como un resultado agregado del metaanálisis de 6 estudios. A través de un modelo de efectos fijos (EF) se encontró una asociación significativa con el uso de radioisótopos comparado con el no uso (HR 0,86; IC del 95%: 0,77 a 0,95; I² = 80%; P = 0,004). Sin embargo, la estimación agrupada utilizando un modelo de efectos aleatorios (AE) no mostró una asociación significativa (HR 0,80; IC del 95%: 0,61 a 1,06; I² = 0,08%; P = 0,12). En análisis por subgrupos, se encontró una asociación estadísticamente significativa en los ensayos de radioisótopos emisores de α (modelo EF: HR, 0,70; IC del 95%, 0,58-0,83; I² = No reportada P = No reportado; 2 ensayos que incluyeron a 985 pacientes), pero no con los radioisótopos emisores de β (modelo EF: HR 0,96; IC del 95%: 0,84 a 1,10; I² = No reportada P = No reportado; modelo de EA: HR 0,88; IC del 95%: 0,60 a 1,29; I² = No reportada P = No reportado; 4 ensayos que incluyeron a 1.096 pacientes).
- La supervivencia libre de eventos esqueléticos, fue reportada como el resultado agrupado del metaanálisis de 4 estudios primarios y un total de 1.806 pacientes incluidos en la revisión sistemática, mostrando que el uso de radioisótopos comparado con el no uso se asoció significativamente con la supervivencia libre de SSE (modelo de EF: HR 0,81; IC del 95%: 0,69 a 0,93; I² = no reportada; P = 0,004), sin embargo esta asociación desapareció en una estimación realizada con un modelo EA (HR 0,76; IC del 95%: 0,58-1,01; I² = 0,04%; P = 0,06).

-Stereotactic body radiotherapy (SBRT): Se incluyó una revisión sistemática sin metaanálisis publicada en el año 2020 (5), con el objetivo de revisar el potencial de la radioterapia corporal estereotáxica (SBRT) en el tratamiento del cáncer de próstata oligometastásico y comparar los resultados del tratamiento con SBRT con los que se encuentran bajo el tratamiento estándar con respecto a la supervivencia libre de progresión (SLP), la terapia de privación de andrógenos (ADT) sin tasa de supervivencia y control local (LCR), así como una comparación de los perfiles de toxicidad. En total, se incluyeron 18 estudios realizados con 780 pacientes con cáncer de próstata oligometastásico con 1 a 5 lesiones metastásicas del hueso o del tejido blando, tratados con Dosis de SBRT de 5-60 Gy en 10 fracciones o como parte de una terapia de combinación con la intención de controlar el cáncer de próstata oligometastásico comparado con tratamiento estándar. La edad de los pacientes incluidos en los estudios primarios no fue reportada en la revisión sistemática. El riesgo de sesgo fue alto en los estudios primarios incluidos. Los desenlaces de interés de este resumen para los que se reportó información, se describen a continuación:

- Para toxicidad en general, no se informó toxicidad significativa de grado 3 en los estudios de SBRT, y solo cinco pacientes informaron toxicidad de grado 3 en dos estudios. Los estudios incluidos utilizaron diferentes sistemas para la clasificación de la toxicidad.
- La *supervivencia general* no fue reportada en esta revisión sistemática.

Los desenlaces de tiempo hasta radioterapia paliativa, supervivencia libre de eventos esqueléticos sintomáticos y requerimiento de uso de opioides no se reportó en ningún estudio incluido en este resumen de evidencia.

BALANCE RIESGO BENEFICIO: Los pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración con metastásis necesitan terapias óseas para el manejo de las complicaciones de las metástasis. El panel evaluó las diferentes intervenciones identificando las más eficaces y seguras enfatizando en que la selección de la terapia debe realizarse en función de las características del paciente y la función renal.

USO DE RECURSOS: El panel considera que las intervenciones recomendadas no implican un mayor uso de recursos

VALORES Y PREFERENCIAS DE PACIENTES: El estudio cualitativo diseñado para la guía reporta que la mayoría de los pacientes entienden las opciones terapéuticas ofrecidas y participan en la decisión. Sin embargo, se evidencia desconocimiento o falta de comprensión sobre el tratamiento, pero también sobre la etapa en que fue descubierto el cáncer.

APLICABILIDAD E IMPACTO EN LA EQUIDAD El panel de expertos considera que todos los miembros del personal de salud pueden aceptar las recomendaciones dado que corresponde al manejo adecuado de la patología. El tratamiento de los pacientes debe realizarse en centros

especializados los cuales se encuentran en las grandes ciudades del país, por lo tanto, los pacientes de áreas remotas pueden tener dificultades de acceso.

Referencias bibliográficas

1. Macherey S, Monsef I, Jahn F, Jordan K, Yuen K, Heidenreich A, Skoetz N. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 12. Art. No.: CD006250. DOI: 10.1002/14651858.CD006250.pub2
2. Jakob T, Tesfamariam YM, Macherey S, Kuhr K, Adams A, Monsef I, Heidenreich A, Skoetz N. Bisphosphonates or RANK-ligand-inhibitors for men with prostate cancer and bone metastases: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Dec 3;12:CD013020. doi: 10.1002/14651858.CD013020.pub2. PMID: 33270906.
3. Tunio M, Al Asiri M, Al Hadab A, Bayoumi Y. Comparative efficacy, tolerability, and survival outcomes of various radiopharmaceuticals in castration-resistant prostate cancer with bone metastasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Drug Des Devel Ther. 2015 Sep 21;9:5291-9. doi: 10.2147/DDDT.S87304.
4. Jong JM, Oprea-Lager DE, Hooft L, de Klerk JM, Bloemendal HJ, Verheul HM, Hoekstra OS, van den Eertwegh AJ. Radiopharmaceuticals for Palliation of Bone Pain in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer Metastatic to Bone: A Systematic Review. Eur Urol. 2016 Sep;70(3):416-26. doi: 10.1016/j.eururo.2015.09.005.
5. Zhang B, Leech M. A Review of Stereotactic Body Radiation Therapy in the Management of Oligometastatic Prostate Cancer. Anticancer Res. 2020 May;40(5):2419-2428. doi: 10.21873/anticancer.14211. PMID: 32366385.
6. Terrisse S, Karamouza E, Parker CC, Sartor AO, James ND, Pirrie S, Collette L, Tombal BF, Chahoud J, Smeland S, Erikstein B, Pignon JP, Fizazi K, Le Teuff G; MORPHEP Collaborative Group. Overall Survival in Men With Bone Metastases From Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With Bone-Targeting Radioisotopes: A Meta-analysis of Individual Patient Data From Randomized Clinical Trials. JAMA Oncol. 2020 Feb 1;6(2):206-216. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4097.

Pregunta 15: En hombres que han tenido un tratamiento radical para cáncer de próstata, ¿cuál es la importancia de la recaída bioquímica luego de una terapia radical y cómo debería de inirse esta recaída? (Actualización).

POBLACIÓN	INTERVENCIONES	DESENLACES
Hombres con cáncer de próstata sometidos a prostatectomía radical	Niveles de PSA	Exactitud en la predicción de: Supervivencia global Tiempo hasta la siguiente intervención Requerimiento de terapias adicionales.
Hombres con recaída bioquímica posterior a radioterapia radical		

No	Recomendación guía 2022 (Mantiene recomendaciones 2013)
34	Se recomienda definir recaída bioquímica posterior a prostatectomía radical como la presencia de un PSA de 0,2 ng/ml o mayor en los exámenes de seguimiento. Esto se debe confirmar con un segundo PSA con al menos un mes de intervalo. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○
35	Se recomienda definir recaída bioquímica posterior a radioterapia realizada con intención curativa como la elevación del nivel del antígeno prostático por encima de 2 ng/mL sobre el nadir al seguimiento. Esto se debe confirmar con un segundo PSA con un mes de intervalo. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○
☒	En los pacientes que presentan recaída bioquímica después de tratamiento con intención curativa, se sugiere la realización de exámenes de extensión acorde con el criterio médico. Estos exámenes pueden incluir PET-PSMA o imágenes convencionales de acuerdo con disponibilidad. Punto de buena práctica

Recurrencia Bioquímica

Elsherbiny y colaboradores en una revisión sistemática (AMSTAR II: Certeza media) evaluó el papel de la Tomografía de emisión de positrones (PeT) del antígeno de membrana específico de la próstata marcado con 68 Ga (68 ga-PSMa) en la recurrencia bioquímica después del tratamiento radical primario para cáncer de próstata. Se incluyeron 37 estudios con un total de 1007 pacientes entre las edades de 64 a 72 años. Entre los cuales 4 estudios fueron prospectivos y 33 retrospectivos. De los retrospectivos se identificaron 12 estudios incluidos que estratificaron la tasa de detección encontrando que la mediana del PSA osciló entre 0,2 y 6,4 ng/ml mientras que la puntuación mediana de Gleason para la mayoría de los estudios fue de 7. El análisis agrupado mostró una fuerte relación entre el PSA sérico y la positividad de la PET considerando que la tasa de detección generalmente aumenta con el incremento de los niveles séricos de PSA, teniendo como referencia que la tasa de detección aceptable

es hasta (61,5%) en pacientes con niveles de PSA inferiores 0,5 ng/ml. Por lo tanto, según esta revisión el PSA debe ser preferiblemente $<0.5 - 1$ ng/ml, ya que es la ventana terapéutica donde el tratamiento de salvamento ofrece las mejores posibilidades terapéuticas, es más, el predictor más importante asociado con el aumento de la positividad en 68 Ga-PSMA PET/CT es el nivel de PSA en suero. La certeza de la evidencia en forma general es muy baja por riesgo de sesgo, inconsistencia e imprecisión (1).

Matei y colaboradores en una revisión sistemática (AMSTAR II: Certeza baja) evaluó el efecto de la Prostatectomía radical de rescate después de Radioterapia de haz externo en pacientes con cáncer de próstata recurrente por radiación. Se evaluaron 18 series de casos retrospectivos unicéntricos y multicéntricos sobre el tratamiento de Prostatectomía radical de rescate, comparado con otras formas de terapia de rescate (crioterapia y braquiterapia) (2).

Dentro de las series reportadas sobre prostatectomía realizada con 414 pacientes, consideran como criterio de definición posterior a radioterapia para recurrencia bioquímica tres o más aumentos consecutivos del antígeno prostático específico (PSA) después del nadir, ocurriendo al menos 6 meses después del nadir (Definición previa de ASTRO). La mediana de seguimiento osciló entre 12,5 y 120 meses.

La definición de tasas de recurrencia bioquímica después de la Prostatectomía radical varía según la institución, pero puede ser PSA $>0,12$, $>0,2$ o $> 0,4$ ng/ml. La probabilidad de supervivencia sin BCR informada oscila entre el 28 y el 93%. El valor nadir después de la Radioterapia de haz externo radical EBRT se correlaciona fuertemente con diferentes puntos de tiempo, según esta revisión se debe realizar una evaluación para descartar enfermedad local y sistémica persistente en pacientes con niveles nadir de PSA $>1,5$ ng/ml a los 2 años, es decir, incluso sin haber alcanzado el nivel nadir +2. Y para el escenario es más complicado en el caso de pacientes de alto riesgo que han recibido EBRT con terapia de privación de andrógenos (ADT), estos pacientes obtendrán con mayor facilidad niveles nadir muy bajos (cerca de 0, presumiblemente debido a la ADT), pero podrían tener un mayor riesgo de metástasis. Por lo tanto, según esta revisión sugiere que para la recurrencia del cáncer de próstata localizado después de la Radioterapia de haz externo radical, la selección de una modalidad de tratamiento local debe realizarse de forma individualizada y una definición integrada de falla bioquímica para todos los métodos de rescate para determinar cuál proporciona el mejor resultado oncológico y la menor comorbilidad. La certeza de la evidencia en forma general es muy baja por riesgo de sesgo (3).

Según las últimas directrices publicadas en abril de 2020, por la Asociación Europea de Urología (EAU), la Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (ESTRO) y la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG) sobre cáncer de próstata, entre el 5 y el 10% de los hombres siguen teniendo PSA después de una Prostatectomía Radical (definido con mayor frecuencia como PSA post-RP 0,1 ng/ml dentro de las 4 a 8 semanas posteriores a la cirugía,

asociándose a mal pronóstico, mayor riesgo de metástasis y muerte el 74%. Sin embargo, no todos los pacientes con persistencia de PSA experimentan recurrencia clínica Zhang y colaboradores en una revisión sistemática (AMSTAR II: Certeza alta) evaluó los factores predictivos “Margen quirúrgicos positivos” en pacientes con cáncer de próstata que habían recibido Prostatectomía Radical como tratamiento primario. Se incluyeron 12.093 pacientes con CaP de un total de 50.014 pacientes, es decir el 24,2% con márgenes quirúrgicos positivos. Geográficamente se incluyeron 23 estudios, realizados 8 en Asia, 8 en América del Norte, 8 en Europa, 2 en Australia y uno en ubicaciones multicéntricas. Los artículos que se incluyeron en este metaanálisis fueron confirmados histopatológicamente (4).

Los resultados mostraron que las Márgenes quirúrgicos positivos PSM se asociaron significativamente con el antígeno prostático específico preoperatorio (PSA) (DME combinado= 0,37; IC del 95% (0,31-0,43) $p < 0,001$, puntuación de Gleason de la biopsia ($<6 / \geq 7$) OR combinado=1,53; IC del 95% (1,31-1,79) $p < 0,001$, puntuación de Gleason patológica ($<6 / \geq 7$) (OR agrupado = 2,49; IC del 95% (2,19-2,83) $p < 0,001$, estadio patológico ($<T2 / \geq T3$) (OR agrupado = 3,90; IC del 95% (3,18-4,79) $p < 0,001$, ganglio linfático positivo (PLN) (OR agrupado = 3,12; IC del 95% (2,28-4,27) $p < 0,001$, extensión extraprostática (EPE) (OR agrupado = 4,44; IC del 95% (3,25–6,09) $p < 0,001$ y invasión de vesículas seminales (SVI) (OR combinado = 4,19; IC del 95% (2,87–6,13) $p < 0,001$. Sin embargo, se encontró que la edad (DME agrupada = 0,01; IC del 95% (-0,07-0,10) $p = 0,735$, el índice de masa corporal (IMC) (DME agrupada = 0,12; IC del 95% (-0,05-0,30) $p = 0,162$, volumen de la próstata (DME agrupado = -0,28; IC del 95% (-0,62-0,05) $p = 0,097$ y conservación de nervios (agrupada OR = 0,90; IC del 95% (0,71-1,14) $p = 0,388$, no tuvo ningún efecto sobre los PSM después de la PR.

Para validar la fiabilidad se realizó un análisis de sensibilidad, obteniendo resultados estadísticamente sólidos. Por lo tanto, el PSA preoperatorio, el puntaje de Gleason de la biopsia, el puntaje de Gleason patológico, el estadio patológico, el ganglio linfático positivo, la extensión extraprostática y la invasión de la vesícula seminal son predictores independientes de PSM después de la PR. Estos resultados pueden ser útiles para la estratificación del riesgo y la terapia individualizada en pacientes con CaP. La certeza de la evidencia en forma general es muy baja por riesgo de sesgo e inconsistencia considerada.

BALANCE RIESGO BENEFICIO: la recaída bioquímica luego de una terapia radical en hombres que han tenido un tratamiento radical para cáncer de próstata es determinante para el pronóstico de los pacientes por lo que su identificación oportuna es una parte importante del manejo de los pacientes.

USO DE RECURSOS: El panel considera que las intervenciones recomendadas no implican un mayor uso de recursos.

VALORES Y PREFERENCIAS DE PACIENTES: El estudio cualitativo diseñado para la guía reporta que Los resultados anormales y las opciones terapéuticas para el cáncer localizado o localmente avanzado se deben comunicar de manera asertiva al paciente. La empatía

del personal de salud ante cualquier padecimiento del paciente debe ser uno de los valores primordiales de cualquier tratamiento, el cual debe adaptarse a la situación particular de cada paciente y a la etapa de clasificación

APLICABILIDAD E IMPACTO EN LA EQUIDAD El panel de expertos considera que todos los miembros del personal de salud pueden aceptar las recomendaciones dado que corresponde al manejo adecuado de la patología. El tratamiento de los pacientes debe realizarse en centros especializados los cuales se encuentran en las grandes ciudades del país, por lo tanto, los pacientes de áreas remotas pueden tener dificultades de acceso.

Referencias bibliográficas

1. Eissa A, Elsherbiny A, Coelho RF, Rassweiler J, Davis JW, Porpiglia F, Patel VR, Prandini N, Micali S, Sighinolfi MC, Puliatti S, Rocco B, Bianchi G. The role of 68Ga-PSMA PET/CT scan in biochemical recurrence after primary treatment for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Minerva Urol Nefrol.* 2018 Oct;70(5):462-478. doi: 10.23736/S0393-2249.18.03081-3. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29664244.
2. Matei DV, Ferro M, Jereczek-Fossa BA, Renne G, Crisan N, Bottero D, Mazzarella C, Terracciano D, Autorino R, De Cobelli O. Salvage radical prostatectomy after external beam radiation therapy: a systematic review of current approaches. *Urol Int.* 2015;94(4):373-82. doi: 10.1159/000371893. Epub 2015 Mar 4. PMID: 25765848.
3. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, Fanti S, Fossati N, Gandaglia G, Gillessen S, Grivas N, Grummet J, Henry AM, van der Kwast TH, Lam TB, Lardas M, Liew M, Mason MD, Moris L, Oprea-Lager DE, van der Poel HG, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, Wiegel T, Willemse PM, Cornford P. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2021 Feb;79(2):243-262. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.042. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33172724.
4. Zhang L, Zhao H, Wu B, Zha Z, Yuan J, Feng Y. Predictive Factors for Positive Surgical Margins in Patients With Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021 Feb 8;10:539592. doi: 10.3389/fonc.2020.539592. PMID: 33628724; PMCID: PMC7897672.

Pregunta 16: En hombres con cáncer de próstata que presentan recaída bioquímica posterior al tratamiento radical, ¿cuál es la terapia de rescate más efectiva para la recidiva local? (Actualización).

Estrategia PICO:

Población	Intervenciones	Desenlaces
Hombres con caída bioquímica posterior a prostatectomía radical	Hormonoterapia Radioterapia Radiocirugía / SBRT	Supervivencia global Supervivencia libre de enfermedad Tiempo hasta la siguiente intervención Calidad de vida Supervivencia libre de recaída bioquímica. Supervivencia pos-radioterapia. Recaída libre de enfermedad metastásica
Población	Intervenciones	Desenlaces
Hombres con caída bioquímica posterior a radioterapia	Hormonoterapia Prostatectomía radical HIFU Crioterapia Re-radioterapia Braquiterapia Radiocirugía	Supervivencia global Supervivencia libre de enfermedad Tiempo hasta la siguiente intervención Calidad de vida Supervivencia libre de recaída bioquímica. Supervivencia pos-radioterapia. Recaída libre de enfermedad metastásica

No	Recomendación actualizada 2022
36	Se recomienda usar radioterapia de salvamento temprano con técnica de intensidad modulada (IMRT) o arcoterapia volumétrica (VMAT) en pacientes con cáncer de próstata que presentan recaída bioquímica posprostatectomía radical. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○
37	Se recomienda adicionar terapia hormonal a la radioterapia de salvamento temprano en pacientes con cáncer de próstata que presentan recaída bioquímica. La indicación y duración de la terapia hormonal se definirá de forma individualizada de acuerdo con los factores de riesgo del paciente. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○
38	Se recomienda el uso de radioterapia de salvamento hipofraccionada con técnica de intensidad modulada IMRT, o arcoterapia de modulación volumétrica VMAT con IGRT, de acuerdo con disponibilidad, en pacientes con cáncer de próstata que presentan recaída bioquímica posprostatectomía radical. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○

No	Recomendación actualizada 2022
☒	De acuerdo a disponibilidad, se debe realizar radioterapia guiada por imágenes en pacientes con cáncer de próstata que presentan recaída bioquímica Punto de buena práctica
☒	Se debe iniciar la radioterapia de salvamento temprano de los pacientes con cáncer de próstata que presentan recaída bioquímica a la mayor brevedad. Punto de buena práctica
☒	En paciente con cáncer de próstata con prostatectomía radical y recaída bioquímica con PET-PSMA negativo, se debe realizar radioterapia de salvamento temprana independiente del resultado de las imágenes. Punto de buena práctica
39	Se recomienda usar prostatectomía radical de salvamento, braquiterapia, o radioterapia estereotáctica de cuerpo (SBRT) después de radioterapia en pacientes con cáncer de próstata que presentan recaída con recaída local. Recomendación fuerte. Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○

Hombres con recaída bioquímica posterior a prostatectomía radical

Radioterapia de salvamento con o sin hormonoterapia en pacientes con prostatectomía radical

Vale y colaboradores en una revisión sistemática del año 2020 (AMSTAR 2: Calidad alta), evaluaron los efectos de la terapia de salvamento temprana (SRT) versus radioterapia adyuvante (ART) pos-prostatectomía para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado localizado. Dentro de los estudios analizados incluyeron solo ensayos clínicos aleatorizados de bajo riesgo de sesgo. Se incluyeron 2153 participantes aleatorizados en total, hombres de 64-65 años en promedio, con riesgo intermedio o alto de cáncer de próstata localmente avanzado, sin evidencia de metástasis a distancia, y que tenía una prostatectomía radical antes de su participación en el ensayo. Otros criterios de inclusión comprenden comparación de la terapia adyuvante versus terapia de salvamento temprana, aleatorización y cegamiento de los pacientes incluidos, el tratamiento debió ser realizado entre 4 y 22 semanas después de la prostatectomía, PSA postoperatorio no superior a 0,2 ng/ml, y deben haber tenido una o más de características de alto riesgo que incluyen pT grado 3 o 4; Gleason 7-10; PSA preoperatorio ≥10ng/ml y/o márgenes quirúrgicos positivos. El seguimiento se realizó 60 y 73 meses. Se obtuvieron 761 referencias de las cuales, 3 estudios (RADICALS-RT, GETUG-AFU 17 y RAVES) fueron incluidas para análisis cualitativo y cuantitativo (1).

Los autores reportan como desenlace principal la supervivencia sin recaída en cada una de las intervenciones. Reportan la primera comparación entre radioterapia de salvamento temprana (1078) y terapia adyuvante (1075). La proporción de pacientes libres de falla bioquímica a los 5 años fue alta (RAVES: 87%; RADICALS-RT: 88% y GETUG-AFU 17: 94%), sin embargo, se reporta un efecto global con diferencias no significativas (SRT: 138/1078 ART:126/1075. HR 0,95. 95% CI (0,75-1,21) $p=0.70$, I²42%, en 2053 pacientes). Cuando se realizó la evaluación por subgrupos según la clasificación de Gleason (7 riesgo intermedio y ≥ 8 riesgo alto) y diferentes variables, no se encontraron diferencias significativas (PSA prequirúrgico HR = 1,13, IC del 95 % 0,65–1,95, $p = 0,67$, puntuación de la suma de Gleason HR=1,14, IC 95 % 0,63–2,04, $p=0,67$), compromiso de vesícula seminal HR=0,75, 95%IC 0,44–1,29, $p=0,30$), márgenes quirúrgicos HR=0,96, 95% IC 0,55–1,66) (1).

El estudio realizado por Wallis y cols, comparo la radioterapia adyuvante sistemática (aRT) con la de salvamento temprana o tardía luego de la prostatectomía radical. Como resultados encontraron que la aRT sistemática fue superior a la terapia de salvamento tardío con un HR de 0.5 (IC 95% 0.41 a 0.54), pero no con la terapia de salvamento temprano HR 1.1 (IC 95% 0.88-1.42). La heterogeneidad fue muy alta ($I^2 = 85\%$). La calidad de la evidencia es muy baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgo, consistencia (heterogeneidad) y sesgo de publicación (2).

Efectividad radioterapia hipofraccionada en pacientes con prostatectomía radical

Pollak y colaboradores en un ensayo clínico aleatorizado del año 2022 (SPORT Trial) calificación ROB 2, riesgo intermedio de sesgo, evaluaron la sobrevida libre de progresión por recaída bioquímica (PSA ≥ 2 ng/mL), clínica o muerte y sobrevida libre de metástasis a 5 años en tres grupos de tratamiento para pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata que hayan sido sometidos a prostatectomía, pero continuaran con niveles positivos de PSA. El grupo 1 recibieron PBRT (del inglés *salvage prostate bed radiotherapy*) en monoterapia a dosis de 64·8–70·2 Gy a 1·8 Gy por fracción diaria. El grupo 2 recibió PBRT más ADT a corto plazo. Y el grupo 3 recibió radioterapia de nodo linfático pélvico PLNRT (45 Gy a 1,8 Gy por fracción y posteriormente con una reducción de volumen planificada para los restantes 19,8–25,2 Gy) más PBRT más ADT a corto plazo. Se incluyeron 1716 participantes aleatorizados en los tres subgrupos; 564 grupo 1, 578 grupo 2 y 574 grupo 3. Se reportó que la edad media de los participantes incluidos fue de 63 años. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a los tres grupos de tratamiento y se estratificaron según la afectación de las vesículas seminales (no vs sí), puntuación de Gleason (≤ 7 frente a 8-9), nivel de PSA inicial (entre 0,1 y $\leq 1,0$ ng/mL vs entre $>1,0$ y $<2,0$ ng/mL), y estadio patológico (pT2 y margen negativo vs otro). Los autores reportan sobrevida libre de progresión de la enfermedad en el grupo 1 (202/564) vs grupo 2 (151/578) HR 0,60 IC95%(0,47-0,67) $P < 0.0001$, entre el grupo 3 (140/574) y el grupo 1 (202/564) HR 0,50 IC95%(0,39-0,64) $P < 0.0001$ y entre el grupo 2 (151/578) y el grupo 3 (140/574) HR 0,82 IC95%(0,63-1,07) $P = 0,48$. Con respecto a la sobrevida libre de enfermedad metastásica, los autores reportan en el grupo 1 (109/564) vs grupo 2 (93/578) HR 0,80 IC95%(0,58-1,10) $P = 0,06$, entre el grupo 3 (96/574) y el grupo 1 (109/564) HR 0,79 (0,57–1,08), $P = 0,5$ y entre el

grupo 2 (93/578) y el grupo 3 (96/574) HR 0,98 IC 95% (0,71–1,36) P=0,45. Se reportaron eventos adversos agudos con alteraciones hematológicas y medulares en los grupos 2 (OR 3,01 IC95% (1,45–6,26) P=0,001) y 3 (OR15,38 (2,03–116,85) P=0,004, al igual que eventos gastrointestinales agudos en el grupo 2 (OR 1,76 IC95%(1,03.3,03) P=0,02) (3).

Hombres con recaída bioquímica posterior a radioterapia

Abufaraj y colaboradores en una revisión sistemática del año 2020 (AMSTAR 2: Calidad alta), evaluaron los desenlaces funcionales y calidad de vida después de recibir terapias de salvamento en pacientes con re-radiación. Los autores consideraron como criterio de inclusión pacientes con CaP que fueron tratados con radioterapia primaria (EBRT, BT, o ambos) y posteriormente desarrolló recurrencia bioquímica o clínica (P). Además, los estudios elegibles incluyeron datos sobre pacientes tratados con cualquier tratamiento de rescate local con o sin ADT, y como desenlaces datos sobre los resultados funcionales relacionados con el tratamiento como función urinaria, función sexual o calidad de vida (O) en estudios prospectivos o retrospectivos. No fue necesario un grupo de comparación (C) en cada estudio como criterio de inclusión dado que los resultados se obtuvieron de series de casos o estudios de cohortes y estos resultados se pueden comparar entre diferentes estudios. La incontinencia urinaria fue clasificada en leve, moderada y severa según el PAD test. La disfunción sexual fue evaluada a través del cuestionario IIEF y la calidad de vida por medio del cuestionario EORTC-QLC. Se incluyeron un total de 35 estudios publicados entre 2005 y 2020 cumplieron con los criterios de inclusión: 14 estudios prospectivos y 21 retrospectivos. Tres estudios evaluaron la cirugía como terapia de rescate, mientras que un estudio incluyó cirugía y HIFU como terapia de rescate y proporcionó análisis separados para cada uno. Un total de 246 pacientes se sometieron la cirugía como modalidad de tratamiento de rescate. Por otro lado, 31 estudios evaluaron otras intervenciones de rescate, con un total de 5018 pacientes. El tratamiento primario incluyó una variación de EBRT y BT en monoterapia o una combinación de ambas. La EBRT fue la única modalidad primaria en 13 estudios, mientras que la BT fue la única modalidad primaria en un informe (4).

En los 13 estudios que evaluaron el HIFU de rescate, las tasas de incontinencia urinaria reportada oscilaron entre el 7,5 % y el 60,7 %. La tasa de incontinencia urinaria grave entre estos estudios fue inferior al 18 % . En los pacientes que se sometieron a crioterapia después de la RT, las tasas de incontinencia urinaria se encontraron entre el 3,2 % y el 52 %. La incontinencia urinaria grave fue reportada como inferior al 7%. Los pacientes que se sometieron a BT de rescate tuvieron tasas de incontinencia urinaria entre el 2,4 % y el 11 % en cuatro de cinco estudios (cinco de seis grupos). En los pacientes que recibieron braquiterapia a altas dosis, la tasa de incontinencia urinaria fue del 26,7% y reportaron tasas de incontinencia urinaria grave de 4,6 % en promedio (4).

3 estudios evaluaron la disfunción eréctil (DE) en pacientes a quienes se les realizó HIFU, reportando que en promedio el 74 % presentó DE a los 12 meses posteriores de la realización de la intervención. Los autores de 8 estudios reportan que la braquiterapia presentó una

disfunción eréctil grado 2 en un 22% y grado 3 en 40%. La crioterapia presentó las más altas tasas de DE que oscilaron entre 52% y 100%. La obstrucción urinaria se reportó como un aumento de síntomas urinarios bajos según los criterios del cuestionario (IPSS). en pacientes que recibieron HIFU, el score aumento de 5,4 pretratamiento a 11,5 postratamiento. Quienes recibieron braquiterapia reportaron un aumento de 7 a 14 puntos posquirúrgicos. Y quienes recibieron crioterapia reportaron un leve aumento de 9 a 10 puntos posquirúrgicos. Los autores reportan que la calidad de vida presenta un aumento de 33 a 36 puntos en promedio según la escala de (EORTC-QLC) para los pacientes que fueron tratados con HIFU, Braquiterapia y Crioterapia (4).

Tres estudios evaluaron la cirugía como terapia de rescate, mientras que un estudio incluyó cirugía y HIFU como terapia de rescate y proporcionó análisis separados para cada uno. Un total de 246 pacientes se sometieron la cirugía como modalidad de tratamiento de rescate. Por otro lado, 31 estudios evaluaron otras intervenciones de rescate, con un total de 5018 pacientes. El tratamiento primario incluyó una variación de EBRT y BT en monoterapia o una combinación de ambas. La EBRT fue la única modalidad primaria en 13 estudios, mientras que la BT fue la única modalidad primaria en un informe. En cuanto a la incontinencia urinaria leve a moderada, los autores reportan un aumento del 48% al 85% 12 meses después de la cirugía e incontinencia severa en un 23% después de la prostatectomía de salvamento. Entre el 74 al 78% de los pacientes a quienes se les realizó prostatectomía de salvamento presentaron disfunción eréctil entre los 6 y los 18 meses posteriores a la cirugía. No reportan desenlaces en cuanto a obstrucción urinaria y calidad de vida (4).

Reirradiación en pacientes con manejo previo con radioterapia como manejo inicial

La evaluación AMSTAR-2 fue críticamente baja en el estudio de Munoz, Corkum. El estudio de Munoz y cols tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la re- irradiación. La braquiterapia (BRT) fue la terapia más utilizada seguida de la terapia corporal estereotáctica (SBRT) y la terapia con radiación externa (EBRT). La mortalidad general luego de este manejo a 2 años fue de 2.1% (IC 95% 1.1-3.7%) y para los 4 años de 12.5% (IC 95% 8.1-19.5%). La recurrencia bioquímica se presentó en el 35.6% (IC 95% 28.7-44.3%). La toxicidad general aguda se presentó en 1.4% (IC 0.7-3%) y tardía en el 8.7% (IC 95% 5.8-13%). La heterogeneidad tuvo un I² mayor del 75%. En el análisis de subgrupos no se observó cambios en la mortalidad a los 2 y 4 años, ni en el perfil de toxicidad. La calidad de la evidencia es muy baja-moderada debido a limitaciones la consistencia (heterogeneidad), sesgo de publicación y precisión (5).

El estudio realizado por Corkum y cols, tuvo como objetivo describir los resultados oncológicos y toxicidad para el manejo de salvamento utilizando EBRT/SBRT como terapia de re-irradiación. En este estudio el control local a 26.1 meses de seguimiento fue logrado en el 83.2% (IC 95% 75.5-90.0%) y la supervivencia libre de recaída bioquímica (BRFS) en el 59.3% (IC 95% 47.9-70.7%). La toxicidad tardía genitourinaria se presentó en el 3.4%

(IC 1.0-5.8%) y 2.0% (IC 95% 0.1-4.0%) para el tracto gastrointestinal. La heterogeneidad medida con I² superó el 80%. En el análisis de meta regresión se encontró mayor control local, BRFS y toxicidad en el incremento de las dosis en fracciones 2Gy ($p=0.05$). La calidad de la evidencia es muy baja debido a limitaciones en la selección de pacientes y consistencia (heterogeneidad) (6).

Radioterapia de salvamento con o sin hormonoterapia

El estudio realizado por Tao y cols (AMSTAR-2 fue críticamente baja), tuvo como objetivo comparar la eficacia de la aRT y la terapia de salvamento. Como resultados se encontró que la aRT alcanzó mejor control del cáncer y mejoría de la supervivencia global HR 0.58 (IC 95% 0.42 a 0.79) ($p=0.0006$), la BRFS ($p<0.0001$) y la supervivencia libre de metástasis distantes (DMFS) HR 0.5 (IC 95% 0.36 a 0.71 $p<0.0001$) comparado con la terapia de salvamento. El análisis de subgrupos de supervivencia a los 5 años fue mejor en el caso de la aRT en comparación con la terapia de salvamento OR 0.19 (IC95% 0.07 a 0.49 $p = 0.0006$), pero a los 10 años no hubo diferencias OR 0.7 (IC 95% 0.48 a 1.03 $p = 0.07$). La calidad de la evidencia es Alta (7).

El estudio realizado por Spratt y cols, tuvo como objetivo la evaluación de la adición de terapia hormonal (HT) a la terapia de salvamento. Se incluyeron dos ensayos clínicos aleatorizados en esta revisión, en los que se encontró beneficio en pacientes con PSA mayor de 0.7ng/ml, márgenes positivos y puntaje Gleason 8-10. El uso de un análogo de LHRH mostró una proporción de recaída de 23.9%, metástasis distales 8.5%, supervivencia específica 7,6% y supervivencia global 5%. El seguimiento se realizó a 13 años. En el caso del uso específico de goserelina se encontró una proporción libre de progresión clínica a 5 años en el 80% en comparación con 62% de no adición de goserelina, con un HR 0.50, (95% IC 0.38–0.66. $p < 0.0001$). No hubo diferencias en el porcentaje de metástasis distales, ni en el tiempo mediano de supervivencia. La calidad de la evidencia fue baja por el riesgo de sesgo (8).

El estudio de Ghadjjar y cols, tuvo como objetivo evaluar el uso de terapia de deprivación de andrógenos adicionada (ADT) a la terapia de salvamento en pacientes con recurrencia bioquímica luego de la prostatectomía. Se identificaron dos ensayos controlados aleatorios y nueve análisis retrospectivos relevantes. El ensayo RTOG 9601 mostró una mejora de la OS para la combinación de 2 años de bicalutamida y terapia de salvamento en comparación con terapia de salvamento sin ADT solo después de una mediana seguimiento de 13 años. Esta mejora estuvo restringida a aquellos pacientes con un PSA de ≥ 0.7 ng / mL antes de la terapia de salvamento. El ensayo GETUG AFU-16 mostró que después de una mediana de seguimiento de 5 años, la adición de 6 meses de goserelina a terapia de salvamento mejoraron la BRFS en comparación con SRT solo. La ADT en ambos ensayos no se asoció con un aumento de las toxicidades tardías importantes. Los resultados de las series retrospectivas fueron inconsistentes, con una sugerencia de que la adición de ADT que mejoró la BRFS, especialmente en pacientes con alto riesgo como Gleason Score ≥ 8 y en el grupo con márgenes quirúrgicos inicialmente negativos. La calidad de la evidencia es baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgo (9).

Reradioterapia hipofraccionada

Una revisión sistemática evaluó la terapia con radiación hipo fraccionada. La evaluación AMSTAR-2 fue críticamente baja. La revisión sistemática realizada por Siepe y cols, evaluó la terapia hipo fraccionada. La media de seguimiento fue de 30 meses. La tasa de control local se informó en tres ensayos: La mayor tasa de CL (3 años: 99,9% y 5 años: 94,9%) se observó en el estudio de Macchia y colaboradores a pesar del alto porcentaje de pacientes con características de alto riesgo (GS ≥ 7 : 78,2%; resección R1: 84,7%) inscritos en el ensayo y un porcentaje no despreciable de pacientes con falla bioquímica o local (RT de rescate: 14,5%). La supervivencia global a largo plazo se informó en los ensayos de Syndikus y Macchia: 91,0% a los 10 años y 100% a los 3 y 5 años), respectivamente. Cuatro ensayos con una mediana de seguimiento de 36,0, 18,9, 32,4 y 48,0 meses informaron excelentes tasas brutas de supervivencia global (100%, 98,0%, 99,1% y 96,4%, respectivamente). Tres estudios informaron una BRFS a los 3 años que osciló entre el 74,0% y el 94,0%. La BRFS a cuatro años se informó en dos estudios oscilando entre 67,0% y 75,0%. No se encontraron casos de toxicidad gastrointestinal. La toxicidad urinaria se presentó en 0-3% de los casos. La calidad de la evidencia es muy baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgo (10).

Efectividad de la prostatectomía radical de rescate posradioterapia

La revisión realizada por Philippou y cols, tuvo un puntaje AMSTAR críticamente bajo. Esta revisión tuvo como objetivo evaluar las diferencias en los resultados oncológicos, tóxicos y funcionales de las terapias de salvamento en el contexto de postirradiación. Se evaluó la prostatectomía radical de rescate (SRP) prostatectomía radical de rescate (SRP), rescate con ultrasonido focalizado de alta intensidad (SHIFU), crioterapia de rescate (SCT) y braquiterapia de rescate (SBT) (11).

El riesgo para BRFS al comparar SBT y SRP tuvo un OR 0.980 (IC 95% 0.493 a 1.950) no significativo, al igual que cuando se compartó SCT con SRP (OR 1.490 IC 95% 0.816 a 2.730) y SHIFU con SFR (OR 1.170 IC 95% 0.537 a 2.560) no difirieron en el riesgo de recurrencia. Los procedimientos de SBC y SCT fueron mejores que el procedimiento quirúrgico en evitar incontinencia urinaria (8). La calidad de la evidencia fue muy baja debido a limitaciones en el riesgo de sesgo y consistencia (11).

Hamdi y colaboradores en un ensayo clínico aleatorizado del año 2016 (PROTECT Trial) calificación ROB 2, riesgo intermedio de sesgo, evaluaron la efectividad de la Prostatectomía radical (PR), el monitoreo activo y la radioterapia para el tratamiento con respecto a mortalidad, progresión de la enfermedad y metástasis en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata. Se incluyeron 2664 participantes aleatorizados en tres subgrupos; 545 participantes en monitoreo activo, 553 en prostatectomía radical y 545 en radioterapia. Se reportó que la edad media de los participantes incluidos fue de 62 años (50-69), el PSA previo al tratamiento que reporta una Mediana de 4.6 (3 a 19.9), el 77% presentaban tumores con clasificación Gleason mayor a 6 y el 76% se encontraban en estadio T1c de la enfermedad. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 1 de las 3 intervenciones. Después de la aleatorización, tanto los

participantes como el personal de salud conocieron el grupo asignado (12).

Los autores reportaron mortalidad por CA en el grupo de Radioterapia vs monitoreo activo HR 0.51 (95% CI, 0.15 to 1.69). Radioterapia vs prostatectomía HR 0.80 (95% CI, 0.22 to 2.99) y Monitoreo activo vs Prostatectomía HR 0.63 (95% CI, 0.21 to 1.93). $P=0.87$. En cuanto a progresión de la enfermedad en el monitoreo activo 112 hombres; 22.9 eventos por 1000 personas/año; (95% CI, 19.0 to 27.5), radioterapia: 46 hombres; 9.0 eventos por 1000 persona/año; (95% CI, 6.7 to 12.0) y Prostatectomía: 46 hombres; 8.9 eventos por 1000 persona/año; (95% CI, 6.7 to 11.9) $P<0.001$. La metástasis se reportó en el monitoreo activo: 33 hombres; 6.3 eventos por 1000 persona/año; (95% CI, 4.5 to 8.8). La radioterapia: 16 hombres; 3.0 por 1000 persona/año; (95% CI, 1.9 to 4.9) y la prostatectomía: 13 hombres; 2.4 por 1000 persona/año; (95% CI, 1.4 to 4.2) $P=0.004$ (12).

Se evaluó el efecto de PR comparado con WW en pacientes con cáncer de próstata localizado, la RS incluyó 4 ensayos clínicos aleatorizados. Respecto a la mortalidad por cualquier causa se encontró que la PR reduce el riesgo de muerte por cualquier causa (HR=0,79; IC 95%: 0,70 - 0,90; 3 estudios con 1537 participantes; $I^2=0\%$; evidencia de certeza moderada). También se encontró que la PR reduce el riesgo de muerte por cáncer de próstata (HR=0,57, IC 95%: 0,44 - 0,73; 2 estudios con 1426 participantes; $I^2=0\%$; evidencia de certeza moderada). La PR puede reducir el riesgo de progresión de la enfermedad (HR=0,43; IC del 95%: 0,35 - 0,54; 2 estudios con 1426 participantes; $I^2=54\%$; evidencia de certeza baja) (12).

BALANCE RIESGO BENEFICIO: los expertos reportan la relevancia de la terapia de rescate en pacientes con cáncer de próstata que presentan la recaída bioquímica luego de una terapia radical es determinante para su supervivencia. El panel evaluó las diferentes opciones terapéuticas seleccionando las que tienen el mejor balance riesgo beneficio.

USO DE RECURSOS: El panel considera que las intervenciones recomendadas no implican un mayor uso de recursos.

VALORES Y PREFERENCIAS DE PACIENTES: El estudio cualitativo diseñado para la guía reporta que la experiencia de vivir con la enfermedad y los significados que se le atribuyen configuran adaptaciones y aceptaciones de la imagen corporal propia, principalmente si se ha realizado cirugía total o se está en terapia hormonal.

APLICABILIDAD E IMPACTO EN LA EQUIDAD El panel de expertos considera que todos los miembros del personal de salud pueden aceptar las recomendaciones dado que corresponde al manejo adecuado de la patología. El tratamiento de los pacientes debe realizarse en centros especializados los cuales se encuentran en las grandes ciudades del país, por lo tanto, los pacientes de áreas remotas pueden tener dificultades de acceso.

Referencias bibliográficas

1. Vale CL, Fisher D, Kneebone A, Parker C, Pearse M, Richaud P, Sargos P, Sydes MR, Brawley C, Brihoum M, Brown C, Chabaud S, Cook A, Forcat S, Fraser-Browne C, Latorzeff I, Parmar MKB, Tierney JF; ARTISTIC Meta-analysis Group. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet*. 2020 Oct 31;396(10260):1422-1431. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31952-8. Epub 2020 Sep 28. PMID: 33002431; PMCID: PMC7611137.
2. Wallis CJD, Klaassen Z, Luckenbaug A, Laviana A, Bhindi B. Adjuvant versus salvage radiotherapy following radical prostatectomy: Meta-analysis of the effect of comparator salvage approach on study conclusions. *European Urology Open Science*. 2020;19:e1053
3. Pollack A, Karrison TG, Balogh AG, Gomella LG, Low DA, Bruner DW, Wefel JS, Martin AG, Michalski JM, Angyalfi SJ, Lukka H, Faria SL, Rodrigues GB, Beauchemin MC, Lee RJ, Seaward SA, Allen AM, Monitto DC, Seiferheld W, Sartor O, Feng F, Sandler HM. The addition of androgen deprivation therapy and pelvic lymph node treatment to prostate bed salvage radiotherapy (NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2022 May 14;399(10338):1886-1901. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01790-6. PMID: 35569466.
4. Abufaraj M, Siyam A, Ali MR, Suarez-Ibarrola R, Yang L, Foerster B, Shariat SF. Functional Outcomes after Local Salvage Therapies for Radiation-Recurrent Prostate Cancer Patients: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 11;13(2):244. doi: 10.3390/cancers13020244. PMID: 33440752; PMCID: PMC7826752.
5. Munoz F, Fiorica F, Caravatta L, Rosa C, Ferella L, Boldrini L, et al. Outcomes and toxicities of re-irradiation for prostate cancer: A systematic review on behalf of the Re-Irradiation Working Group of the Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology (AIRO). *Cancer Treatment Reviews [Internet]*. 2021;95. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2011395679&from=export> <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102176>
6. Corkum MT, Mendez LC, Chin J, D'Souza D, Boldt RG, Bauman GS. A Novel Salvage Option for Local Failure in Prostate Cancer, Reirradiation Using External Beam or Stereotactic Radiation Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Radiation Oncology*. 2020;5(5):965–77.
7. Tao R, Dai J, Bai Y, Yang J, Sun G, Zhang X, et al. The prognosis benefits of adjuvant versus salvage radiotherapy for patients after radical prostatectomy with adverse pathological features: a systematic review and meta-analysis. *Radiat*. 2019;14(1):197.
8. Spratt DE, Dess RT, Zumsteg ZS, Lin DW, Tran PT, Morgan TM, et al. A Systematic Review and Framework for the Use of Hormone Therapy with Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer. *European Urology*. 2018;73(2):156–65.
9. Ghadjar P, Aebbersold DM, Albrecht C, Böhmer D, Flentje M, Ganswindt U, et al. Use of androgen deprivation and salvage radiation therapy for patients with prostate cancer and biochemical recurrence after prostatectomy. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2018;194(7):619–26.
10. Siepe G, Buwenge M, Nguyen NP, Macchia G, Deodato F, Cilla S, et al. Postoperative hypofractionated radiation therapy in prostate Carcinoma: A systematic review. *Anticancer Research*. 2018;38(3):1221–30.
11. Philippou Y, Parker RA, Volanis D, Gnanapragasam VJ. Comparative Oncologic and Toxicity Outcomes of Salvage Radical Prostatectomy Versus Nonsurgical Therapies for Radiorecurrent Prostate Cancer: A Meta-Regression Analysis. *European Urology Focus*. 2016;2(2):158–71.
12. 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. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1415-1424. doi: 10.1056/NEJMoa1606220. Epub 2016 Sep 14. PMID: 27626136.

Módulo de implementación

Introducción

Con el fin de brindar orientación a los prestadores de servicios de salud para la implementación de la guía, se ha desarrollado un módulo de implementación que presenta los actores claves responsables de llevar las recomendaciones a la práctica en los diferentes niveles de complejidad y de decisión, así como las barreras, facilitadores e indicadores de la implementación de la guía.

Este módulo ha sido construido con base en la revisión de la literatura (identificada en Medline, LILACs, Cochrane, literatura gris) y aportes del panel de expertos con énfasis en el contexto colombiano. Se consideró adicionalmente la normatividad nacional. Posteriormente, expertos del INC y del grupo desarrollador ajustaron la información presentada con el fin de adaptar dicha información al contexto nacional y local y hacerla de fácil utilización por los usuarios de la guía. Las barreras y facilitadores se adaptaron de acuerdo a la matriz sugerida por la Organización Panamericana de la Salud (14) y el Grupo EPOC de Cochrane.

Para la selección de las recomendaciones claves de la guía, se realizó una encuesta con el grupo desarrollador donde para cada recomendación de la guía se evaluaron unos criterios que permitían identificar las recomendaciones más importantes dado el contexto colombiano de implementación y la práctica actual (8).

Actores responsables de la implementación de las recomendaciones de la guía

El primer paso de la implementación es identificar y crear una lista de los actores responsables del proceso.

1. Entidades gubernamentales, seccionales y distritales de salud
2. Asociación Colombiana de Urología neumología , Asociación de Hematología y Oncología, Asociación Colombiana de Medicina Nuclear e Imágenes Moleculares, Asociación Colombia de Radioterapia Oncológica
3. Centros de oncología
4. Instituto Nacional de Cancerología
5. Profesionales de la salud que trabajan en detección, diagnóstico y tratamiento de cáncer de próstata
6. Directivos de instituciones prestadoras de servicios de salud.
7. Asociaciones de pacientes
8. Instituciones académicas
9. Observatorios de sociedades civiles

Recomendaciones claves para la implementación de la actualización de la guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de cáncer de próstata

A continuación, se presentan las recomendaciones claves de implementación de la guía seleccionados por el GDG, basados en los criterios desarrollados por la GM.. La siguiente tabla presenta una matriz de evaluación de cada recomendación:

Dimensión de Priorización / Recomendación (R)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente: Se responde S si la recomendación mejora sustancialmente los desenlaces en salud de los pacientes	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Alto impacto en la disminución de la variabilidad: Se responde S si la recomendación contribuye a estandarizar el manejo de la condición.	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos: Se responde S si la recomendación contribuye a un mejor manejo de recursos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Dimensión de Priorización / Recomendación (R)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39
Promueve la equidad y elección de los pacientes:																																							
Se responde S si la recomendación reduce la inequidad en la atención de los pacientes	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
La intervención no hace parte de la atención estándar																																							
Se responde S si la recomendación no corresponde a la práctica clínica actual	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Implica cambios en la oferta de servicios																																							
Se responde S si la implementación de la recomendación implica cambios en la oferta de servicios	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0

Dimensión de Priorización / Recomendación (R)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1
Se responde S si la implementación de la recomendación implica capacitación de los usuarios de la guía																																							
Implica un cambio en la práctica institucional																																							
Se responde S si la implementación de la recomendación puede llevar a cambios importantes en la atención de los pacientes en IPS	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	6	6	6	6	5	4	4	5	6	5	5	5	5	5	7	7	2	4	5	1	7	0	5	7	8	5	6	7	6	6	7	5	4	5	5	5	5	5	5

El resultado final de este ejercicio de priorización muestra que estas son las recomendaciones claves para el proceso de implementación:

Recomendación número 15	Se recomienda braquiterapia de alta tasa de dosis como monoterapia en pacientes con enfermedad de bajo riesgo o riesgo intermedio (GG 2 y menos de 3 de cilindros con compromiso tumoral en la biopsia) que van a recibir tratamiento y no tengan sintomatología del tracto urinario inferior.
Recomendación número 16	Se recomienda refuerzo con braquiterapia de alta tasa de dosis a la radioterapia externa en pacientes que no tengan sintomatología del tracto urinario inferior medida por una escala con enfermedad de riesgo alto o intermedio no favorable (GG 3 o PSA 10-20 ng/mL, o ambos).
Recomendación número 21	Se recomienda terapia de piso pélvico específica para el manejo de los pacientes con cáncer de próstata e incontinencia urinaria. La temporalidad de la terapia debe ser individualizada.
Recomendación número 28	Se recomienda docetaxel con prednisona, cabazitaxel con prednisona, abiraterona con prednisona, enzalutamida, o radio223 para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistentes a la castración.

Barreras y estrategias de implementación de la guía

Para el proceso de implementación se deben identificar las barreras, estrategias y actores claves responsables de la implementación de la guía en el contexto colombiano. A continuación, presentamos las barreras y estrategias identificadas adaptadas del esquema recomendado por OPS.

Nivel de las barreras		Barreras	Estrategias	Responsables
Barreras personales relacionados con conocimientos y actitudes de los clínicos	Conocimientos	Falta de conocimiento de las guías	• Aumento de la diseminación de las guías a nivel nacional mediante envío por correo electrónico, ubicación en repositorios nacionales, institucionales, internacionales y en páginas de asociaciones científicas • Educación continua virtual o presencial acerca de la importancia de las guías como herramientas de gestión de calidad	IPS, Entidades gubernamentales, EPS, Instituciones académicas, Sociedades científicas
		Falta de conocimiento de las recomendaciones de la guía	• Proveer fácil acceso a las recomendaciones de la guía a través de una versión resumida, herramientas de implementación como aplicaciones móviles y algoritmos. • Educación continua virtual o presencial que se enfoque en recomendaciones específicas de las guías y como pueden ser implementadas en la institución • Aprendizaje de expertos y líderes de opinión • Incluir las recomendaciones en recordatorios de historias clínicas e inclusión de las guías en los procesos de garantía de la calidad.	
		Falta de conocimiento para implementar las recomendaciones de la guía	• Proveer capacitación para la adecuada detección diagnóstico, estadificación, tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer de próstata. • Proveer educación para la implementación de las guías en IPS de acuerdo al Manual de implementación nacional	

Nivel de las barreras		Barreras	Estrategias	Responsables
Barreras personales relacionados con conocimientos y actitudes de los clínicos	Actitudes	Falta de confianza en las recomendaciones	• Apoyo de los líderes de opinión nacionales e institucionales a través de reuniones educativas • Participación de los clínicos en el desarrollo, adopción e implementación de la guía considerando el contexto de implementación	IPS, Entidades gubernamentales, EPS, Instituciones académicas, Sociedades científicas
		Falta de comunicación y enseñanza por parte del personal médico a los usuarios	• Capacitar al personal de salud para que entregue información verbal y escrita a los hombres que atienden los servicios de salud • Reforzar el cumplimiento de los indicadores de calidad de la atención de los pacientes con cáncer de próstata de acuerdo al programa nacional	
		Dificultades en la estandarización del diagnóstico y tratamiento de cáncer de próstata	• Estrategias motivacionales en las que se utilicen incentivos económicos o no económicos • Apoyo de los líderes de opinión nacionales e institucionales a la implementación de la guía • Fortalecimiento de los programas de pregrado y posgrado para el manejo estándar de acuerdo a las recomendaciones de la guía • Se recomienda mantener una educación continua a médicos de atención primaria y residentes para identificar posibles síntomas de patologías malignas y la necesidad de enviar al paciente al oncólogo.	

Nivel de las barreras	Barreras	Estrategias	Responsables
Barreras relacionadas con preferencias y experiencias de pacientes	Los pacientes reportan que en un bajo porcentaje se les detectó la enfermedad en un programa de tamización	- Las Empresas Prestadores de Salud (o aquellas que hagan sus veces, deben asegurar que exxx - Presentar a los pacientes los beneficios de la adherencia al tratamiento y el seguimiento	IPS, Entidades gubernamentales, EPS, Instituciones académicas, Sociedades científicas, Asociaciones de pacientes, Líderes comunitarios
	Varios pacientes refieren haber tenido que acudir a mecanismos legales (tutelas, derechos de petición) para acceder al diagnóstico		
	Experiencias negativas con la prestación del servicio, inicio del tratamiento, confirmación del diagnóstico y estadificación.	Se debe capacitar a los profesionales de salud y administrativos de IPS y EPS en el buen trato a los pacientes y mantener una alta calidad del servicio.	
	Las pacientes reportaron falta de información sobre la eficacia del tratamiento Se reporta que los pacientes fueron tratados en mas de una IPS lo que demuestra fragmentación de la atención Pacientes refieren en una gran mayoría incurrir en gastos de bolsillo durante el tratamiento y así evitar retrasos	- Se debe entregar a las pacientes información vía medios tecnológicos e impresos y un contacto donde puedan resolver dudas acerca del proceso - Generar redes de apoyo	

Nivel de las barreras	Barreras	Estrategias	Responsables
Barreras relacionadas con determinantes sociales	Barreras geográficas que dificultan el acceso a los servicios de urología y oncología	• Implementación de consultas vía telemedicina para facilitar la asistencia en áreas y ciudades con pocos expertos en urología y oncología • Aumentar el acceso a los servicios de salud a población en riesgo sin importar su estado migratorio o afiliación al sistema de salud, fortaleciendo la red de prestación de servicios • Desarrollar campañas dirigidas a acceder al tamizaje de cáncer de próstata • Inclusión de pacientes en programas de hábitos de vida saludables • Se debe vigilar el cumplimiento de las normas y compromisos que obligan a las EPS a cumplir las metas de detección temprana, además de poner en marcha campañas masivas de promoción de dichos programas y sus beneficios. • Fortalecer el cumplimiento con los compromiso del Plan Decenal de Control del Cáncer. • Reforzar los programas de detección Temprana o Tamizaje para	IPS, Entidades gubernamentales, EPS, Instituciones académicas, Sociedades científicas, Asociaciones de pacientes, Líderes comunitarios
	En regiones remotas del país, no existen tratamientos integrales para los pacientes, con carencia además de servicios de cuidados paliativos, necesarios para mejorar la calidad de vida de los pacientes que así lo requieren		
	El cáncer es diagnosticado en etapas avanzadas; ya que la mayoría de los pacientes toman más de un mes desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico.		
	Diferencias por régimen de aseguramiento, mejor resultados en personas de estratos altos y ciudades.		
	Déficit de nuevas tecnologías en radioterapia en Colombia, estando concentradas en ciudades principales		
	Las barreras laborales, en el sentido de que el empleo se convierte, en una barrera para acceder al tratamiento, por lo cual muchas deben renunciar, por dificultades con sus empleadores y compañeros por el alto número de incapacidades		

Nivel de las barreras	Barreras	Estrategias	Responsables
Barreras del sistema de salud	A nivel de las EPS, se presentan problemas con las autorizaciones por demora en la emisión de las mismas y por fraccionamiento de las mismas, ocasionando demoras en los tratamientos y trámites innecesarios a los pacientes, traducidos en aumento de gastos y afectación en su calidad de vida y bienestar	• Fortalecer los comités de implementación de guías y protocolos para el manejo de cáncer de próstata • Necesidad de que se disminuyan los trámites para poder realizar el manejo adecuado de los pacientes • Incluir los medicamentos recomendados en la guía en el plan de beneficios • Agilizar los procesos de las autorizaciones para exámenes y para citas con especialistas, lo cual incrementaría la eficiencia del diagnóstico adecuado. • Se recomienda mantener y/o constituir medios para garantizar el acompañamiento continuo y la aplicación adecuada y completa de estos tratamientos. • Garantizar la facilidad de acceso a medicamentos eficaces, de calidad y seguros, sobre todo en la etapa posterior al diagnóstico. • Reforzar la oportunidad de mejora con relación a esta participación de los pacientes en las decisiones sobre sus tratamientos. Es importante educar los pacientes para que puedan tomar decisiones relacionadas a su salud. • Vigilar el acceso a los servicios asegurando buenas practicas que eviten negaciones o demoras injustificadas durante los procesos de diagnóstico y tratamiento.	IPS, Entidades gubernamentales, EPS
	Se evidencia diagnóstico tardío en los pacientes, dado por factores como falta de detección temprana por desconocimiento de la sintomatología por parte de los pacientes y de los médicos generales y de primera especialidad; además, por la demora en las autorizaciones/oportunidad para la realización de consultas especializadas y pruebas diagnósticas y de estadiaje. Los tiempos de oportunidad son muy elevados por ejemplo, para radioterapia Déficit de enfermeras oncólogas en el país. Existen demoras significativas en todos los pasos del proceso diagnóstico. 41% de los pacientes reporta demora superior a un mes entre la realización de los estudios y la confirmación del diagnóstico por el especialista.		

Nivel de las barreras	Barreras	Estrategias	Responsables
Barreras del sistema de salud	El desconocimiento de los derechos, para hacer un reclamo oportuno y eficaz para reclamar sus derechos y, frente a los servicios, los tiempos excesivos para la asignación de citas y el suministro de medicamentos y materiales Las barreras geográficas, determinadas por el fraccionamiento de los servicios ofrecidos por las aseguradoras en diferentes instituciones en una misma ciudad o en varias ciudades, ya que muchos pacientes deben realizar desplazamientos excesivos dentro de la ciudad o hacia otras ciudades para poder acceder al tratamiento, también se observan restricciones económicas, dificultades de transporte Falta de información sobre la condición asintomática del cáncer de próstata y en la demostración de la inocuidad del examen digital rectal Se reportan ineficiencias en la entrega de los medicamentos y barreras administrativas para los diferentes trámites		IPS, Entidades gubernamentales, EPS

Fuente: Adaptado de Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia. Una herramienta para la adaptación e implementación de guías en las Américas Organización Panamericana de la Salud. 2018. (14).

Como apoyo a la implementación de la guía, es importante conocer la normatividad de soporte que apoyará a las IPS, EPS a realizar las estrategias de implementación presentadas

Normatividad	Objetivo
Ley Estatutaria 1751 de 2015	Por medio del cual se regula el derecho fundamental a la salud y se dictan otras disposiciones. La presente ley tiene por objeto garantizar el derecho fundamental a la salud, regularlo y establecer sus mecanismos de protección.
Ley 1384 de 2010	Ley Sandra Ceballos, por la cual se establecen las acciones para la atención integral del cáncer en Colombia. Ordena la creación del Sistema de Información, a través del establecimiento de los Registros Nacionales de Cáncer en adultos, basado en registros poblacionales y registros institucionales; Establece el Observatorio de Cáncer como parte del Sistema de Vigilancia en Salud Pública; consagra la necesidad de captar datos de diversas fuentes, así como efectuar las adaptaciones necesarias al actual SIVIGILA.
Resolución 2626 de 2019	Por la cual se modifica la Política de Atención Integral en Salud -PAIS y se adopta el Modelo de Acción Integral Territorial-MAITE.
Resolución 3280 de 2018	Por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos de la Ruta Integral de Atención para la Promoción y Mantenimiento de la Salud y la Ruta Integral de Atención en Salud para la Población Materno Perinatal y se establecen las directrices para su operación.
Resolución 1477 de 2016	Por la cual se define el procedimiento, los estándares y los criterios para la habilitación de las Unidades Funcionales para la Atención Integral de Cáncer del Adulto "UFCA" y de las Unidades de Atención de Cáncer Infantil "UACAI" y se dictan otras disposiciones.
Resolución 429 de 2016	Por medio de la cual se adopta la Política de Atención Integral en Salud.
Resolución 0247 de 2014	Por la cual se establece el reporte de pacientes con cáncer. Establece la obligación de reportar los pacientes con cáncer a la Cuenta de Alto Costo por parte de las Empresas Administradoras de Planes de Beneficios (EAPB), incluidas las del régimen de excepción, las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS), públicas, privadas y mixtas y las Direcciones Departamentales, Distritales y Municipales de Salud.
Resolución 4505 de 2012	Por la cual se establece el reporte relacionado con el registro de las actividades de Protección Específica, Detección Temprana y la aplicación de las Guías de Atención Integral para las enfermedades de interés en salud pública de obligatorio cumplimiento, realizadas en los servicios de salud, para la integración al Sistema Integral de Información de la Protección (SISPRO).

(Nota: En este momento cursa en el Congreso de la Republica un proyecto de Ley que busca modificar la estructura del aseguramiento. En este documento se mantiene la denominación de EPS, entidades promotoras encargadas de la gestión del riesgo, pero el actor podría cambiar de conformidad con las disposiciones finales de la nueva ley)

INDICADORES

Es importante que la guía cuente con indicadores de proceso y de resultado de implementación. Se recomienda que los indicadores propuestos no impliquen una mayor carga para las entidades del sector salud y sean pocos. El GDG decidió realizar un ejercicio de revisión de los indicadores priorizados por la cuenta de alto costo, el observatorio de salud de Bogotá y las recomendaciones claves y ajustarlos a la presente guía.

A continuación, se presentan los indicadores de proceso y resultado de la implementación

Elemento	Característica
Indicador 1	Proporción de pacientes con cáncer de próstata localizado (pacientes en estadio 0, I y II)
Tipo de indicador	Resultado
Método de cálculo	Pacientes con cáncer de próstata estadios 0, I, y II / Total de pacientes estadificados en todos los estadios * 100
Periodicidad (frecuencia de medición)	Anual
Responsable (del seguimiento)	IPS, EPA, Entes territoriales
Meta	100%

Elemento	Característica
Indicador 2	Proporción de pacientes con cáncer de próstata localizado (pacientes en estadio III y IV)
Tipo de indicador	Resultado
Método de cálculo	Pacientes con cáncer de próstata estadios III y IV / Total de pacientes estadificados en todos los estadios * 100
Periodicidad (frecuencia de medición)	Anual
Responsable (del seguimiento)	IPS, EPA, Entes territoriales
Meta	100%

Elemento	Característica
Indicador 3	Oportunidad de tratamiento en días: Tiempo entre el diagnóstico hasta el primer tratamiento
Tipo de indicador	Resultado
Método de cálculo	Promedio de días entre la fecha de reporte histopatológico hasta fecha de la administración de la primera dosis del tratamiento.
Periodicidad (frecuencia de medición)	Anual
Responsable (del seguimiento)	IPS, EPA, Entes territoriales
Meta	50%

Elemento	Característica
Indicador 4	Seguimiento de PSA postratamiento en cáncer de próstata
Tipo de indicador	Resultado
Método de cálculo	Número de pacientes con mínimo un PSA indicado entre los doce meses posteriores al diagnóstico y con respecto a la fecha de tratamiento administrado, se tendrá en cuenta incidentes con fecha de tratamiento válida del año inmediatamente anterior/ Total de pacientes con indicación de PSA por fecha de primer tratamiento
Periodicidad (frecuencia de medición)	Anual
Responsable (del seguimiento)	IPS, EPA, Entes territoriales
Meta	100 %

Elemento	Característica
Indicador 5	Tasa de mortalidad por tumor maligno de próstata
Tipo de indicador	Impacto
Método de cálculo	Número de defunciones estimadas por cáncer de próstata (código CIE 10 C61) en hombres/Población de hombres estimada a mitad del periodo * 100.000
Periodicidad (frecuencia de medición)	Anual
Responsable (del seguimiento)	IPS, EPA, Entes territoriales

Elemento	Característica
Indicador 6	Proporción de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistentes a la castración quienes recibieron como tratamiento docetaxel con prednisona, cabazitaxel con prednisona, abiraterona con prednisona, enzalutamida, o radio223
Tipo de indicador	Proceso
Método de cálculo	Número de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistentes a la castración quienes recibieron como tratamiento docetaxel con prednisona, cabazitaxel con prednisona, abiraterona con prednisona, enzalutamida, o radio223/ Total de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistentes a la castración * 100
Periodicidad (frecuencia de medición)	Anual
Responsable (del seguimiento)	IPS, EPA, Entes territoriales
Meta	100%



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA



Instituto Nacional
de Cancerología
Colombia
Por el control del cáncer

SCU
Sociedad Colombiana de Urología®