

# Tratamientos del cáncer de próstata localizado: prostatectomía radical robotizada *versus* braquiterapia prostática

Revisión sistemática de la literatura y serie de casos

Treatments for localized prostate cancer: Radical prostatectomy versus brachytherapy. Systematic review of the literature and case series. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN





# Tratamiento del cáncer de próstata localizado: prostatectomía radical robotizada *versus* braquiterapia prostática

Revisión sistemática de la literatura y serie de casos

Treatments for localized prostate cancer: Radical prostatectomy versus brachytherapy. Systematic review of the literature and case series. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (editor)

Tratamiento del cáncer de próstata localizado: prostatectomía radical robotizada versus braquiterapia prostática. Revisión sistemática de la literatura y serie de casos. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (editor) — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2013.

100 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

Contiene: Parte 1. Revisión sistemática / Juliana Ester Martín López, Carmen Beltrán Calvo, Rocío Rodríguez López y Antonio Romero Tabares. Parte 2. Estudio de serie de casos / Rafael Antonio Medina López, José Manuel Conde Sánchez, Belén Congregado Ruiz, Juliana Ester Martín López, Carmen Beltrán Calvo y Juan Ramón Lacalle Remigio.

1. Neoplasias de la próstata / cirugía 2. Neoplasias de la próstata / radioterapia I. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias II. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad III. España. Ministerio de Economía y Competitividad

### **Autores:**

Parte 1: Juliana Ester Martín López, Carmen Beltrán Calvo, Rocío Rodríguez López y Antonio Romero Tabares.

Parte 2: Rafael Antonio Medina López, José Manuel Conde Sánchez, Belén Congregado Ruiz, Juliana Ester Martín López, Carmen Beltrán Calvo y Juan Ramón Lacalle Remigio.

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y La Fundación Progreso y Salud, de Andalucía, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

**Edita:** Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía  
Consejería de Salud y Bienestar Social– JUNTA DE ANDALUCÍA  
Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja.  
41020 Sevilla  
España – Spain

**ISBN:** 978-84-15600-27-5

**NIPO:** xxxxxxxx (MINECO). xxxxxxxx (MSSSI)

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

# Tratamiento del cáncer de próstata localizado: prostatectomía radical robotizada *versus* braquiterapia prostática

Revisión sistemática de la literatura y serie de casos

Treatments for localized prostate cancer: Radical prostatectomy versus brachytherapy. Systematic review of the literature and case series. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA



# Contribución de los autores

## Parte 1:

- Planificación y diseño de la investigación: Juliana Ester Martín López, Rocío Rodríguez López, Antonio Romero Tabares y Carmen Beltrán Calvo.
- Obtención de los datos: Juliana Ester Martín López y Carmen Beltrán Calvo.
- Análisis y presentación de resultados: Juliana Ester Martín López.
- Elaboración del manuscrito: Juliana Ester Martín López y Carmen Beltrán Calvo.
- Revisor externo: Víctor Baena González.

## Parte 2:

- Planificación y diseño de la investigación: Rafael Antonio Medina López, José Manuel Conde Sánchez y Belén Congregado Ruiz.
- Obtención de los datos: Rafael Antonio Medina López, José Manuel Conde Sánchez y Belén Congregado Ruiz.
- Análisis y presentación de resultados: Juan Ramón Lacalle Remigio y Juliana Ester Martín López.
- Elaboración del manuscrito: Juliana Ester Martín López y Carmen Beltrán Calvo.
- Revisor externo: Víctor Baena González.

# Conflicto de Interés

Los autores y revisores del informe declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

# Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones del Dr. D. Víctor Baena González, responsable de la *Unidad de Gestión Clínica de Urología del Hospital Regional de Málaga*.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen al revisor de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

# Índice

Índice de tablas y figuras.....	9
Resumen ejecutivo.....	13
Executive summary.....	19
Introducción.....	25
Epidemiología y estadificación del cáncer de próstata.....	25
Opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento del cáncer de próstata localizado.....	25
La braquiterapia prostática a baja tasa.....	26
La prostatectomía radical robotizada.....	27
Recomendaciones y situación actual del tratamiento del cáncer de próstata.....	28
Objetivos.....	33
Objetivos generales.....	33
Objetivos específicos.....	33
Material y métodos.....	35
Parte 1: Revisión sistemática sobre la comparación entre prostatectomía robotizada y braquiterapia prostática.....	35
Parte 2: Estudio de serie de casos sobre la comparación entre prostatectomía robotizada y braquiterapia prostática.....	45
Resultados.....	52
Parte 1: Revisión sistemática sobre la comparación entre prostatectomía robotizada y braquiterapia prostática.....	52
Parte 2: Estudio de series de casos sobre la comparación entre prostatectomía robotizada y braquiterapia prostática.....	66
Discusión.....	77
Revisión sistemática sobre la comparación entre prostatectomía robotizada y braquiterapia prostática.....	77
Estudio de series de casos sobre la comparación entre prostatectomía robotizada y braquiterapia prostática.....	81
Conclusiones.....	83
Referencias.....	85
Anexos.....	93
Anexo 1: Estrategias de búsqueda utilizadas.....	93
Anexo 2: Estudios excluidos y motivos de exclusión.....	95
Anexo 3: Resultados de la evaluación de calidad metodológica de los estudios incluidos.....	96
Anexo 4: Índice de Charlson.....	98
Anexo 5: Herramienta para la toma de decisiones.....	99



# Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Clasificación TNM del cáncer de próstata.....	37
Tabla 2. Clasificación de Whitmore-Jewett .....	38
Tabla 3: Criterios empleados para la valoración del nivel de riesgo de sesgo de los estudios comparativos incluidos. ....	42
Tabla 4: Criterios empleados para la valoración del nivel de riesgo de sesgo de las revisiones sistemáticas incluidas.....	44
Tabla 5: Procedimientos, comparaciones, tipos de diseño y variables de resultado empleados por los estudios incluidos.....	54
Tabla 6: Características de las poblaciones de estudio de los estudios comparativos incluidos .....	57
Tabla 7: Porcentaje de pacientes con continencia urinaria tras ser sometidos a prostatectomía robotizada o braquiterapia en los estudios incluidos.....	62
Tabla 8: Porcentaje de pacientes con potencia sexual mantenida tras ser sometidos a prostatectomía robotizada o braquiterapia en los estudios incluidos .....	64
Tabla 9: Características clínicas basales de los pacientes incluidos en el estudio según grupo de tratamiento y al año de seguimiento posterior al tratamiento. ....	67
Tabla 10. Puntuaciones de calidad de vida basales en los dos grupos de estudio.....	68
Tabla 11. Comparación de las puntuaciones de calidad de vida para el cuestionario IPSS en los distintos cortes de seguimiento .....	69
Tabla 12. Comparación de las puntuaciones de calidad de vida para el cuestionario IIEF en los distintos cortes de seguimiento .....	70
Tabla 13. Comparación de las puntuaciones de calidad de vida para el cuestionario ICIQ en los distintos cortes de seguimiento.....	71
Tabla 14. Comparación de las puntuaciones de calidad de vida para el cuestionario SF-36 en los distintos cortes de seguimiento.....	72

Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA sobre la información a través de las diferentes fases de una revisión sistemática. ....	53
Figura 2. Diagrama de flujo de pacientes reclutados en el estudio sobre calidad de vida en relación al tipo de tratamiento del cáncer de próstata localizado .....	66
Figura 3. Puntuaciones al cuestionario IPSS durante el seguimiento de pacientes sometidos a braquiterapia prostática y prostatectomía robotizada.....	70
Figura 4. Puntuaciones al cuestionario IIEF durante el seguimiento de pacientes sometidos a braquiterapia prostática y prostatectomía robotizada.....	71
Figura 5. Evolución de puntuaciones para el cuestionario ICIQ para pacientes sometidos a braquiterapia prostática y prostatectomía robotizada según grupo de tratamiento .....	72
Figura 6. Evolución de puntuaciones para cada dimensión del cuestionario SF-36 para pacientes sometidos a braquiterapia prostática y prostatectomía robotizada, según grupo de tratamiento.....	73
Figura 7: Evolución de puntuaciones para los sumatorios del componente físico del cuestionario SF-36 para pacientes sometidos a braquiterapia prostática y prostatectomía robotizada.....	75
Figura 8: Evolución de puntuaciones para los sumatorios del componente mental del cuestionario SF-36 para pacientes sometidos a braquiterapia prostática y prostatectomía robotizada.....	75

# Abreviaturas

AETSA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

AESOP®: Sistema Endoscópico Automático para Posicionamiento Óptimo.

AJCC: Comité estadounidense sobre el cáncer (*American Joint Committee on Cancer*).

DARE: Base de datos de resúmenes de revisiones sobre efectos (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*).

DERP: Proyecto de revisión de efectividad farmacológica (*Drug Effectiveness Review Project*).

EBRT: Radioterapia Externa (*External Beam Radiation Therapy*).

ECRI: Instituto de Investigación de Asistencia en emergencias (*Emergency Care Research Institute*).

EED NHS: Base de datos de Evaluación económica del Servicio Nacional de Salud.

FDA: Administración de Drogas y Alimentos (*Food and Drug Administration*).

HTA: Evaluación de Tecnologías Sanitarias (*Health Technology Assessment*).

ICIQ-UI: Cuestionario internacional sobre la incontinencia urinaria (*International Consultation of Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence*).

IIEF: Índice Internacional sobre la función eréctil (*International Index of Erectile Function*).

IC: Intervalo de confianza.

IPDE-5: Inhibidores de la fosfodiesterasa-5.

MIT: Tecnologías Mínimamente Invasivas.

PAAF Punción Aspiración con Aguja Fina

PR: Prostatectomía Robotizada.

PSA: Antígeno Específico Prostático (*Prostatic Specific Antigen*).

PRP: Prostatectomía Retropúbica.

QLQ-C30: Cuestionario sobre calidad de vida C30 (*Quality of life questionnaire C30*).

RM: Resonancia Magnética.

SF-12: Formulario de seguimiento agudo de salud física y mental.

TC: Tomografía Computerizada.

TEC: Centro de Evaluación Tecnológica (Technology Evaluation Center).

TKRA: Tasa de Kerma Normal o de Referencia en Aire.

UICC: Unión Internacional contra el Cáncer.

UCLA-PCI: Índice de cáncer prostático de la Universidad de California, Los Ángeles (*University of California, Los Angeles-Prostate Cancer Index*).

WOK Página web del conocimiento (*Web of Knowledge*).

Todas las abreviaturas que se han usado en este informe están incluidas en este listado salvo que la abreviatura sea bien conocida, se haya utilizado tan sólo una vez, o sea una abreviatura estandarizada y usada únicamente en las figuras, tablas o Anexos. En estos casos la abreviatura aparece en la leyenda de la figura o al pie de tabla.

# Resumen ejecutivo

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el cáncer no cutáneo más frecuentemente diagnosticado en hombres en el mundo occidental. Aunque de forma tradicional, la prostatectomía radical retropúbica (RRP) ha sido el tratamiento preferente para el cáncer de próstata en hombres con una esperanza de vida de 10 años o más, recientemente existe un mayor interés por conseguir una mayor supervivencia con una mínima morbilidad. Esto ha llevado a la popularidad creciente de los tratamientos mínimamente invasivos (MIT). Dos de estos procedimientos son la braquiterapia a bajas dosis y la prostatectomía robotizada.

La braquiterapia prostática a bajas dosis consiste en la irradiación del tumor de próstata mediante la utilización de fuentes radiactivas de baja energía implantadas localmente en el tejido prostático y que son colocadas mediante una técnica transperineal guiada por ultrasonidos y/o fluoroscopia. Se lleva a cabo en un quirófano bajo anestesia general o epidural con el paciente en posición de litotomía. Posteriormente se realiza una cistoscopia para descartar la presencia de alguna semilla en vejiga o uretra y un estudio radiológico con dos proyecciones o una tomografía computerizada (TC) pélvica para verificar la posición de los implantes. Entre las ventajas que supone esta tecnología se encuentra el tiempo necesario para completar este procedimiento y la posibilidad de ser realizado sin necesidad de ingreso hospitalario prolongado del paciente. Además, con esta técnica se consigue una dosis alta de radiación dentro de la glándula prostática y una mínima radiación en los tejidos sanos circundantes.

El sistema quirúrgico robotizado de telemanipulación da Vinci® permite realizar intervenciones quirúrgicas de forma mínimamente invasiva. Para llevarlo a cabo, es necesario practicar varias incisiones en el paciente por las que se introducen los instrumentos quirúrgicos que están conectados a unos brazos robóticos telemanipulados. Estos brazos se dirigen a distancia por el cirujano a través de una consola de operaciones próxima al área quirúrgica con ayuda de un visor estereoscópico. En general, las ventajas y beneficios potenciales de este sistema son la reducción del temblor y el cansancio del cirujano, la precisión de los movimientos, el funcionamiento uniforme, la ampliación de la sofisticación de las intervenciones, una disminución de la estancia hospitalaria, del dolor postoperatorio y de la pérdida sanguínea con una rápida incorporación social y laboral del paciente.

No obstante, ninguno de los dos procedimientos está exento de limitaciones o complicaciones derivadas de su uso, lo cual genera controversia sobre el tratamiento preferencial para el cáncer de próstata localizado. En este contexto, y puesto que no existe una evidencia clara en la literatura que aclare esta cuestión, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias ha elaborado el presente informe y ha desarrollado, junto a investigadores del H.U. Virgen del Rocío, un estudio de series de casos de un año de duración.

## **OBJETIVO**

El objetivo de la revisión sistemática es recoger, sintetizar y analizar la evidencia actual sobre los resultados en calidad de vida, supervivencia y complicaciones obtenidos por la prostatectomía radical robotizada y la braquiterapia prostática permanente a bajas dosis en pacientes con cáncer de próstata localizado.

El objetivo del estudio de series de casos es comparar los resultados en salud y la calidad de vida derivados de la prostatectomía radical robotizada y la braquiterapia prostática permanente a bajas dosis en pacientes con cáncer de próstata localizado.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Revisión sistemática**

Se utilizaron estrategias de búsqueda estructuradas según el formato PICO y detalladas para cada una de las bases de datos consultadas: Medline, Embase, Cochrane Library, CRD, *Emergency Care Research Institute* (ECRI), Web of Knowledge (WOK), *Technology Evaluation Center* (TEC), Clinical Evidence, Uptodate, Hayes y *Drug Effectiveness Review Project* (DERP). Para la búsqueda en el resto de bases de datos se utilizaron estrategias abiertas empleando texto libre. Además, en todas las listas de referencia de los estudios identificados y de las revisiones o metanálisis relevantes se buscaron de forma manual otros trabajos susceptibles de ser incluidos. La búsqueda se realizó sin limitación por fecha o idioma, incluyéndose todos los estudios publicados hasta el 5 de Septiembre de 2011 que analizaran los resultados en salud obtenidos para cada una de las técnicas a comparar (prostatectomía robotizada y braquiterapia). Se excluyeron del presente trabajo las cartas al editor, los estudios de series de casos, los datos no publicados y los resúmenes de congresos. Los criterios de inclusión utilizados fueron el empleo de una población de estudio con diagnóstico confirmado mediante biopsia prostática de adenocarcinoma de próstata, en estadios clínicos y/o anatomopatológicos T1-T2, N0 y M0 sometidos a prostatectomía radical robotizada y/o a braquiterapia permanente a bajas dosis. Las variables de resultados consideradas fueron la calidad de vida, la función urinaria (continencia), la función sexual (impotencia) e intestinal, la supervivencia y las complicaciones derivadas.

Se llevó a cabo el cálculo de las medias ponderadas para las variables de resultados expresadas como número de eventos (incontinencia urinaria e impotencia sexual) utilizando el número de pacientes incluidos por cada uno de los estudios como factor de ponderación. La evaluación de la calidad metodológica de los estudios comparativos se realizó según las guías descritas en el Manual Cochrane para la Revisión Sistemática de Intervenciones y para evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas se utilizó la herramienta CASPe en su versión específica para este tipo de estudios.

### **Serie de casos**

Para la realización de esta serie de casos se incluyeron pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma prostático (ACP) confirmado mediante biopsia prostática, previo consentimiento informado. La indicación de biopsia ecodirigida se estableció atendiendo a las directrices del Proceso Asistencial Integrado PAI Hipertrofia benigna de Próstata, en pacientes con tacto rectal patológico y/o con un Antígeno prostático específico (PSA)>10 ng/ml y/o PSA entre 3 y 10 ng/ml con PSA libre < 20%, recomendándose un máximo de tres re-biopsias. Los criterios de inclusión de los pacientes en el estudio fueron: el diagnóstico de enfermedad localizada (con diagnóstico histológico de ACP), sin extensión regional ni a distancia, una esperanza de vida superior a 10 años, la ausencia de comorbilidad que contraindicara la cirugía o la braquiterapia y la aceptación por parte del paciente del consentimiento informado. Se excluyeron del estudio los pacientes que cumplieron los siguientes criterios: diagnóstico de enfermedad localmente avanzada o metastásica, una esperanza de vida inferior a 10 años, la presencia de comorbilidad que contraindicara la cirugía o la braquiterapia y la no aceptación por parte del paciente del consentimiento informado. Se llevó a cabo un seguimiento de 91 pacientes (grupo prostatectomía robotizada n=41 y grupo braquiterapia n=50) desde Enero a Diciembre de 2011 comparando entre dos brazos de tratamiento, uno en los que los pacientes habían sido sometidos a braquiterapia prostática y otro brazo de tratamiento con pacientes sometidos a prostatectomía robotizada. Todos los pacientes procedían del H. U. Virgen del Rocío y la asignación de cada uno de ellos a ambos brazos de estudio se hizo de forma consecutiva, no aleatorizada. Las variables de resultado consideradas fueron: los antecedentes personales y familiares, la edad, la comorbilidad (DM, HTA, EPOC), tacto rectal, PSA al diagnóstico, Gleason de la biopsia, riesgo anestésico (ASA), IMC, situación basal pretratamiento (QoL, Potencia, Continencia, IPSS, L, flujo máximo), situación postratamiento (QoL, Potencia, Continencia, IPSS, L, flujo máximo), situación laboral (fecha baja laboral, fecha alta laboral) y criterios de curación/progresión (dinámica de PSA postratamiento). Los cuestionarios utilizados para valorar la calidad de vida fueron el IPSS, el IEF, el ICIQ y el SF36. Todos los resultados obtenidos fueron incluidos en una base de datos y analizados posteriormente.

## **RESULTADOS**

### **Revisión sistemática**

De los 529 registros obtenidos relacionados con los resultados en salud derivados del empleo de la braquiterapia (n=377) y la prostatectomía robotizada (n=152), 68 fueron duplicados. Entre las 461 referencias restantes, en base al título y al resumen, se identificaron tres revisiones sistemáticas, dos sobre prostatectomía robotizada y una sobre la braquiterapia a dosis bajas, publicados en 2009 y 2011, respectivamente, por lo que el proceso de selección se aplicó a aquellos estudios publicados a partir de este año. Así, de las 103 referencias restantes, 70 fueron excluidas por no estar relacionadas directamente con el objeto de estudio de la presente revisión. De los 33 estudios potencialmente relevantes y obtenidos a texto completo, 26 cumplieron criterios de exclusión. Finalmente, se consideró la inclusión en esta revisión de 7 estudios, cuatro estudios comparativos prospectivos (uno comparativo directo) y tres revisiones sistemáticas.

Los aspectos metodológicos más deficitarios de los estudios comparativos incluidos fueron el no cegamiento del personal investigador durante la recogida de datos e interpretación de los resultados, la escasa duración del periodo de seguimiento, la no realización de un análisis con intención de tratar y el tipo de asignación de pacientes a los grupos de estudio. La exposición de un estimador de resultado global, la combinación y precisión de los resultados, la inclusión de estudios relevantes y pertinentes o la valoración de la calidad de los estudios incluidos fueron las principales limitaciones metodológicas de las revisiones sistemáticas. Los resultados obtenidos en relación a la calidad de vida mostraron que la prostatectomía robotizada se asociaba con una mejora en las puntuaciones en el ámbito físico del cuestionario SF-12 ( $p < 0,01$  en la 3<sup>o</sup>, 4<sup>o</sup> y 5<sup>o</sup> semana de seguimiento) y una recuperación más rápida a las puntuaciones previas a la intervención que las obtenidas por la braquiterapia. Las puntuaciones obtenidas en calidad de vida global por la braquiterapia fueron buenas (59 puntos en el cuestionario SF-36 y -3,6 puntos según el cuestionario Quality of life questionnaire C30 (QLQ-C30) pero la falta de resultados en calidad de vida global para la prostatectomía robotizada aislada imposibilitó el análisis cuantitativo comparativo entre ambos procedimientos. Sin embargo, para la calidad de vida relacionada con la función urinaria de los pacientes tratados, la braquiterapia logró puntuaciones significativamente mejores que las obtenidas por la prostatectomía robotizada durante los primeros tres años de seguimiento posteriores a la terapia (78, 92, 94, 90, 90, 90, 90, 88 vs 71, 69, 74, 74, 76, 75, 78,  $p < 0,001$  a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses de seguimiento). Así mismo, el análisis de las diferencias en la tasa ponderada de pacientes con continencia urinaria al año de seguimiento

resultó estadísticamente significativa a favor de la braquiterapia (86,6% vs 84,5; 95% Intervalo de Confianza (IC): 2,568 a 4,432,  $p < 0,001$ ). Las puntuaciones sobre calidad de vida en relación a la función sexual resultaron significativamente mejores en los pacientes que fueron sometidos a braquiterapia prostática frente a las puntuaciones obtenidas por pacientes intervenidos mediante prostatectomía robotizada radical (66, 77, 71, 68, 74, 67, 73 vs 28, 33, 40, 42, 45, 41, 46;  $p < 0,001$ ). Las diferencias entre las puntuaciones obtenidas para la calidad de vida relacionada con la función intestinal a favor de la prostatectomía robotizada durante los tres primeros años de seguimiento tras la intervención no fueron significativas ( $p = 0,02$ ). Los resultados en cuanto a la supervivencia global no pudieron ser comparados por ausencia de datos sobre la supervivencia derivada de la realización de prostatectomía radical robotizada. Las complicaciones más frecuentes de la braquiterapia fueron la toxicidad gastrointestinal y urogenital, la incontinencia e irritación urinaria y la necesidad de sondaje vesical frente a las observadas por la prostatectomía radical como las hemorragias o el íleo paralítico.

### **Serie de casos**

El estudio de series de casos mostró que para la calidad de vida, y en líneas generales, tanto para la braquiterapia prostática como para la prostatectomía robotizada se alcanzaron puntuaciones similares. Únicamente se detectaron diferencias significativas para las puntuaciones en el cuestionario ICIQ a favor de la braquiterapia, ya que en el resto de los cuestionarios específicos las diferencias no fueron significativas o no pudieron ser analizadas por falta de datos (SF-36). En cuanto a las complicaciones, no se detectaron diferencias significativas entre ambos procedimientos, si bien estas complicaciones fueron más graves en el grupo de estudio sometido a prostatectomía robotizada durante el seguimiento que las observadas en las series de pacientes sometidos a braquiterapia.

En cuanto a la valoración del dolor postintervención la braquiterapia también ha mostrado una reducción significativa del mismo, medido con la escala EVA a lo largo del seguimiento, frente a la prostatectomía robotizada.

Sin embargo, el empleo de un pequeño tamaño muestral y el hecho de que el seguimiento de los pacientes incluidos a los 6 y 12 meses fuera incompleto conlleva a una pérdida de datos que limita de forma importante la interpretación de estos resultados.

Resulta por tanto necesaria la realización de estudios con mayor tamaño muestral y con periodos de seguimientos más largos para poder valorar la supervivencia a largo plazo y las diferencias en cuanto a recidivas, calidad de vida y complicaciones entre la braquiterapia prostática y la prostatectomía robotizada.

## **CONCLUSIONES**

### **Revisión sistemática**

La prostatectomía robotizada mostró una mejora no significativa en las puntuaciones en el ámbito físico del cuestionario SF-12 de calidad de vida global y una recuperación más rápida a las puntuaciones previas a la intervención que las obtenidas por la braquiterapia. También se observó una ligera diferencia a favor de la prostatectomía robotizada, aunque no significativa, entre las puntuaciones obtenidas para la calidad de vida relacionada con la función intestinal durante los tres primeros años de seguimiento tras la intervención.

La braquiterapia logró puntuaciones significativamente mejores que las obtenidas por la prostatectomía robotizada en cuanto a la calidad de vida relacionada con la función urinaria y con la función sexual durante los primeros tres años de seguimiento posteriores a la terapia.

Los estudios incluidos mostraron deficiencias relacionadas con la ausencia de aleatorización en la asignación de los grupos de estudio o la realización de un seguimiento de los grupos de estudio no uniforme y de duración insuficiente. No se describieron aspectos como la procedencia y los métodos de selección de los pacientes incluidos, o la existencia de cegamiento o pérdidas durante el desarrollo de los mismos. Además, la aplicabilidad de los resultados obtenidos podría verse limitada por la inclusión de comparaciones indirectas y la heterogeneidad de los cuestionarios utilizados. Son necesarios, por tanto, estudios de alta calidad metodológica que comparen de forma directa la calidad de vida, la supervivencia y las complicaciones derivadas de ambos procedimientos.

### **Serie de casos**

El estudio de series de casos comparados mostró que, en términos de calidad de vida, la braquiterapia obtuvo mejores puntuaciones para el cuestionario ICIQ frente a la prostatectomía robotizada a lo largo del seguimiento durante el primer año postintervención. La braquiterapia también ha mostrado una reducción significativa del dolor a lo largo del seguimiento frente a la prostatectomía robotizada.

Por último, no se encontraron diferencias significativas en relación a la gravedad de las complicaciones registradas en las series de pacientes sometidos a prostatectomía robotizada durante el seguimiento. No obstante, el gran número de pérdidas durante el seguimiento y la ausencia de asignación aleatoria de los pacientes en los grupos de estudio podría limitar la interpretación de estos resultados.

# Executive summary

## BACKGROUND

Excluding non-melanoma skin cancer, prostate cancer is the most common cancer diagnosed in men in western world. Although radical prostatectomy was traditionally considered the treatment of choice for prostate cancer in men with a life expectancy of 10 years or more, technical advances in the last decade have led to a renewed interest in minimally invasive treatments, for example, brachytherapy or robot-assisted anatomic prostatectomy. The rationale behind the application of a minimally invasive approach is to achieve the same oncological outcomes with better functional results, and less trauma to the patient than for open surgery.

Low-dose rate brachytherapy (LDR-BT) is short-distance radiation therapy that places radiation sources with different durations and rates of dose delivery in or near tumours and inserted into the prostate through a transperineal route guided by transrectal ultrasound. BT is a minimally invasive procedure that can be carried out as an outpatient treatment under spinal or general anesthesia with the patient in the extended lithotomy position. Later, a cystoscopy or imaging test (radiography or computed tomography) are conducted in the prostate for seed implants position verification. This treatment does not require a prolonged treatment time or hospitalization, and this procedure allows to deliver a high radiation dose directly to the tumor while sparing the adjacent normal tissues.

A robotic laparoscopic prostatectomy (RLP) is done through 6 small incisions in the abdomen and the assistance of the da Vinci® robotic system. *Da Vinci* Surgical System is a state-of-the-art surgical platform with 3D, high-definition vision and miniaturized, wristed surgical instruments designed to help doctors take surgery beyond the limits of the human hand. The potential advantages for this procedure are: reduction of surgeon tremor and fatigue, shorter hospital stay, less postoperative pain, less blood loss and faster recovery and return to normal activities.

LDR-BT, as compared to RLP, may have similar survival outcomes but may reduce the incidence of local adverse events and may provide better health-related quality of life (HRQoL). However, randomised controlled trials (RCT) are lacking. In this context, Andalusian Health Technology Assessment has Developed a systematic review and a case series study, joint to Virgen del Rocío Hospital researchers, after a one year of follow-up.

## **OBJETIVE**

The aim of this systematic review was to assess the available comparative evidence on LDR-BT relative to robot-assisted anatomic prostatectomy in terms of quality of life, survival and complications in men with localised prostate cancer.

The aim of this case series was to compare the functional results and quality of life of LDR-BT relative to robot-assisted anatomic prostatectomy in men with localised prostate cancer.

## **MATERIAL AND METHODS**

### **Systematic Review**

The following electronic databases were searched on 5 September 2011 without restrictions on publication year or language: Ovid MEDLINE (from 1950), Ovid EMBASE (from 1980), Cochrane Library, CRD, Emergency Care Research Institute (ECRI), Web of Knowledge (WOK), Technology Evaluation Center (TEC), Clinical Evidence, Uptodate, Hayes and Drug Effectiveness Review Project (DERP). Terms and syntax used for the search in Medline and Embase via Ovid were tailored to the requirements of the other two databases. Information about trials not registered in these databases was located by searching the reference lists of relevant articles and review articles. Editor letter, case series, grey literature and conference abstracts were excluded. The study population included patients (no age limit) with histological confirmed localized prostate cancer (TNM classification system T1-T2, N0 and M0) in which test intervention was LDR-BT and/or RLP. The outcomes included were quality of life, urinary function, sexual function and bowel function, survival and complications. An accumulated analysis was conducted for each outcome as event number (incontinence and impotence) regarding to total number of included patients. Quality assessment (Cochrane Manual for intervention study and CASPe for systematic review) and data extraction were performed.

### **Case Serie**

Were included patients with histological confirmed localized prostate cancer. Biopsy-ultrasound guided indication was established regarding to “Proceso Asistencial Integrado Benign Prostatic Hypertrophy” recommendations in patients with anormal digital rectal examination and/or Prostatic Specific Agent (PSA)>10 ng/ml and/or PSA between 3 and 10 ng/ml and free PSA< 20%, with a maximum of three biopsies. The study population included patients with histological confirmed localized prostate cancer with life expectancy greater than 10 years, no comorbidity and patient acceptance for the intervention. Patients with metastatic disease were excluded.

Finally, 91 patients were recruited consecutively at the outpatient departments of 1 Spanish hospital, 41 patients underwent RLP and 50 patients underwent LDR-BT from January to December 2011. The outcomes included were personal and familiar history, age, comorbidity (diabetes mellitus, hipertensión, chronic obstructive pulmonary disease), digital rectal examination, PSA, Gleason score, risk of anesthesia (ASA), body mass index, pretreatment and posttreatment situation (Qol, sexual and urinary function, IPSS, peak flow), employment status and progression criteria. Quality of life was evaluated through interviews that included SF-36, IPSS, IEF and ICIQ).

## **RESULTS**

### **Systematic Review**

The 529 cites recruited, were related to LDR-BT (n=377) results and RLP (n=152) results, while 68 were duplicated. Between the 461 remaining references selected by title or/and abstract, three systematic review were identified. Two of them were related to RLP and the other one was related to LDR-BT (publication years 2009 and 2011, respectively), so the selection process was applied to studies published thenceforth. Of the 103 remaining references, 70 did not related to aim of this review, being excluded. A total of 33 full texts were retrieved and evaluated in detail and 26 met exclusion criteria. Finally, 7 studies were included, four comparative and prospective studies (one direct comparison) and three systematic reviews.

No researcher blinding during data register and interpretation, a short follow-up period of time, no intention-to-treat analysis developed, and patient allocation consecutive were the main methodological aspects deficient in comparative studies. For other hand, no adequate combination of results, irrelevant studies considered or the quality assessment of included studies were the main methodological aspects deficient in systematic reviews. RLP was associated to better scores in physical domain SF-12 ( $p < 0.01$  in 3<sup>o</sup>, 4<sup>o</sup> and 5<sup>o</sup> week of follow-up) and faster recovery to normal values in comparison to LDR-BT. LDR-BT scores for global quality of life were high (59 points in SF-36 questionnaire and -3,6 points in QLQ-C30), but missing data for global quality of life for RLP limited quantitative analysis between both procedures. However, the quality of life related to urinary function for LDR-BT was significantly higher than RLP during the first three years of follow-up after intervention (78, 92, 94, 90, 90, 90, 90, 88 vs 71, 69, 74, 74, 76, 75, 78,  $p < 0.001$  in 3, 6, 12, 18, 24, 30 and 36 months of follow-up). The analysis of differences in weighted rates in patients with urinary continence for first year of follow-up was favourable for LDR-BT (86,6% vs 84,5; 95% confidence interval (CI): 2.568 to 4.432,  $p < 0.001$ ).

The score for quality of life related to sexual function were significant better for LDR-BT in comparison to radical prostatectomy (66, 77, 71, 68, 74, 67, 73 vs 28, 33, 40, 42, 45, 41, 46;  $p < 0.001$ ). Differences identified about quality of life related bowel function favourable for RLP during first three years of follow-up after intervention were not significant ( $p = 0.02$ ). Missing data about global survival for patients underwent RLP limited comparative analysis. Complications more frequent were gastrointestinal and urogenital toxicity, urinary incontinence and need of catheterization vs others as bleeding or paralytic ileus identified for RLP patients.

### **Case Serie**

In general, the quality of life scores was similar in patients underwent RLP or LDR-BT. Only were identified significant differences for ICIQ questionnaire scores for LDR-BT. The remaining questionnaires the differences were not significant or the analysis was limited by data missing (SF-36). No significant differences were detected for complications between both procedures, although these complications were more severe in group of patients underwent RLP in comparison to LDR-BT. LDR-BT has shown a significant reduction for post intervention pain, measured with EVA scale during follow-up in comparison to RLP.

However, the data proceed from studies with small sample size and incomplete follow-up of included patients until 6-12 months could limit the obtained data interpretation.

Studies with larger sample sizes and with longer follow-up periods are recommended, to adequately explore the long term survival in patients underwent LDR-BT and RLP and the differences about recurrences, quality of life and complications between both procedures.

## **CONCLUSIONS**

### **Systematic Review**

RLP was associated to better scores no significant in physical domain SF-12 and faster recovery to normal values in comparison to LDR-BT. Differences no significant about quality of life related bowel function favourable for RLP during first three years of follow-up after intervention were shown.

LDR-BT was significantly associated to higher quality of life score related to urinary and sexual function vs RLP during the first three years of follow-up after intervention

Included studies showed methodological limitations in relation to lack of randomization or non uniform and short follow-up of all included patients. Missing data about population procedure or patient selection were not clearly described. Indirect comparisons inclusion or questionnaire

employed heterogeneity could limit the data obtained applicability. Studies with high methodological quality are needed, to adequately compare directly the quality of life, survival and complications derived from both procedures.

### **Case Serie**

LDR-BT was significantly associated to higher quality of life score for ICIQ questionnaire *vs* RLP during the first year postintervention of follow-up. LDR-BT has shown a significant reduction for post intervention pain, during follow-up in comparison to RLP

No significant differences were detected for complications between patients underwent LDR-BT or RLP. However, the number of withdrawals during follow up and lack of patients randomization of in the study groups could limit the interpretation of these results.



# Introducción

## Epidemiología y estadificación del cáncer de próstata

El cáncer de próstata es el cáncer no cutáneo más frecuentemente diagnosticado en hombres en el mundo occidental. Aproximadamente 200.000 hombres se han diagnosticado de cáncer de próstata en el mundo en 2007<sup>1</sup>, de los cuales aproximadamente el 97% fue diagnosticado de cáncer localizado de próstata<sup>2</sup>. El cáncer de próstata tiene su mayor impacto en el subgrupo de población con menor expectativa de vida: el 90% de los casos aparecen en mayores de 65 años y producen la muerte a una edad superior a los 75 años<sup>3</sup>. En la Unión Europea el cáncer de próstata es el tercero como causa de muerte, siendo la tasa para el conjunto de países de la Unión en el año 2001 de 13,9 por 100.000. En España, durante los últimos años, el cáncer de próstata se ha colocado en el tercer lugar como causa de muerte en hombres<sup>3</sup>. Según las estimaciones parciales de la incidencia realizadas por la IARC, en España se realizaron 25.231 nuevos diagnósticos de cáncer de próstata en 2008<sup>4</sup>. La mortalidad asociada a este tipo de tumor en 2006 fue de 5.409 defunciones en España, lo que supone una tasa estandarizada por edad de 18 defunciones por 100.000 habitantes<sup>3</sup>. La supervivencia relativa a los 5 años estimada para España es de un 65% y muy similar a la europea (66%)<sup>3</sup>.

El sistema de clasificación Tumor-Ganglio-Metástasis (TNM) combina la afectación en profundidad, el tamaño del tumor, la afectación ganglionar linfática regional y la metástasis a distancia, y describe la el grado de diseminación del cáncer desde la fase I a la IV<sup>5</sup>. De esta forma, el cáncer de próstata localizado se define por las categorías T: T1 (a, b y c), y el estadio T2 (a, b y c) si este se combina con una ausencia tanto de metástasis ganglionar regional linfática (N0) o de metástasis a distancia (M0).

## Opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento del cáncer de próstata localizado

El objetivo principal del tratamiento del cáncer de próstata es evitar la muerte de cáncer de próstata y la discapacidad secundaria, así como reducir al mínimo la aparición de posibles complicaciones relacionadas con la intervención. La terapia habitual del cáncer de próstata se basa en seis pilares fundamentales: la actitud expectante, la extirpación quirúrgica de la

glándula prostática (prostatectomía radical), la radioterapia externa, la radioterapia intersticial (braquiterapia), la crioterapia y la deprivación hormonal andrógena<sup>6</sup>. Además han surgido recientemente otras opciones terapéuticas alternativas como la ablación crioquirúrgica de la próstata y el ultrasonido focalizado de alta intensidad que podrían resultar de utilidad en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente localizado en los que está contraindicada la realización de cirugía<sup>7</sup>.

Aunque de forma tradicional, la prostatectomía radical retropúbica (RRP) ha sido el tratamiento preferente para el cáncer de próstata en hombres con una esperanza de vida de 10 años o más<sup>8,9</sup>, recientemente existe un mayor interés por conseguir una mayor supervivencia con una mínima morbilidad. Esto ha llevado a la popularidad creciente de los tratamientos mínimamente invasivos (MIT). Dos de estos procedimientos son la braquiterapia a baja tasa y la prostatectomía robotizada.

## La braquiterapia prostática a baja tasa

La braquiterapia prostática a baja tasa consiste en la irradiación del tumor de próstata mediante la utilización de fuentes radiactivas de baja energía (menor a 2Gy por hora) implantadas localmente en el tejido prostático (radioterapia intersticial) y que son colocadas mediante una técnica transperineal guiada por ultrasonidos y/o fluoroscopia<sup>10</sup>. Aunque existen dos tipos de braquiterapia prostática en función del tiempo de permanencia del tratamiento, los implantes temporales suelen emplearse más como terapia alternativa o con fines adyuvantes y utilizan catéteres cargados con Iridio (<sup>192</sup>Ir)<sup>11</sup>. Son los implantes permanentes los que habitualmente se emplean en monoterapia para tratar con intención curativa el cáncer de próstata localizado. Estos implantes son pequeños dispositivos en forma de semilla que contienen Yodo (<sup>125</sup>I) o Paladio (<sup>103</sup>P) en su interior y están envueltos en una cápsula de titanio que miden 5 mm de longitud y 1 mm de diámetro. El isótopo más frecuentemente utilizado por sus características físicas es el <sup>125</sup>I, con una energía de 27-35 Kev, una vida media de 60 días, una tasa de dosis inicial de 5,85 cGy/hora y una penetración de 2 cm<sup>12</sup>. La colocación de los implantes se realiza por vía perineal, guiado con ecografía transrectal y radioscopía. Se lleva a cabo en un quirófano bajo anestesia general o epidural con el paciente en posición de litotomía. De acuerdo con la planificación previa se define la geometría del implante, número de agujas conductoras, coordenadas y profundidad de las mismas. De forma habitual estos dispositivos se colocan en un número que varía en un rango de 60 a 125 semillas. Posteriormente se realiza una cistoscopia para descartar la presencia de alguna semilla en vejiga o uretra y un estudio radiológico con dos proyecciones o TC pélvico para verificar la posición de los implantes<sup>12</sup>.

Entre las ventajas que supone esta tecnología se encuentra el tiempo necesario para completar este procedimiento mínimamente invasivo que oscila entre los 45 y 90 minutos de duración así como la posibilidad de ser realizado sin necesidad de ingreso hospitalario prolongado del paciente. Además, con esta técnica se consigue una dosis alta de radiación dentro de la glándula prostática y una mínima radiación en los tejidos sanos circundantes, lo que podría suponer un descenso en los efectos secundarios de la radiación como la impotencia sexual o la incontinencia urinaria, permitiendo mejorar la calidad de vida del paciente.

## La prostatectomía radical robotizada

La “cirugía robótica” es una tecnología que permite realizar ciertos procedimientos laparoscópicos en múltiples indicaciones y que permite a los cirujanos intervenir en determinadas áreas realizando incisiones más pequeñas que las necesarias para llevar a cabo la cirugía abierta. Después de que esta tecnología fuera aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) en el año 2000 se han desarrollado varios equipos de cirugía robótica como el Sistema Endoscópico Automático para Posicionamiento Óptimo (AESOP®) con control laparoscópico mediante programación activada por voz, el sistema Zeus Surgical® no distribuido en la actualidad, o el sistema quirúrgico da Vinci®, el más reciente y difundido en la evolución de la cirugía asistida por robot. El sistema quirúrgico robotizado de telemanipulación da Vinci® permite realizar intervenciones quirúrgicas de forma mínimamente invasiva. Su indicación para la prostatectomía radical se aprobó por la FDA en 2001. Para llevarlo a cabo, es necesario practicar varias incisiones en el paciente por las que se introducen los instrumentos quirúrgicos que están conectados a unos brazos robóticos telemanipulados. Estos brazos se dirigen a distancia por el cirujano a través de una consola de operaciones próxima al área quirúrgica con ayuda de un visor estereoscópico. Los movimientos de las manos del cirujano son digitalizados y transmitidos a los brazos robóticos que realizan movimientos idénticos dentro del campo quirúrgico. La articulación de los brazos robóticos es comparable con la de la mano humana y posee un sistema que filtra el temblor inherente a los movimientos. El cirujano dispone de una pantalla en la que puede ver el campo quirúrgico a través de un visor binocular situado en la consola de control que le proporciona una visión tridimensional. Los movimientos de los brazos del robot cesan si los ojos del cirujano se apartan de la pantalla<sup>13</sup>.

La prostatectomía robotizada actualmente está considerada un procedimiento mínimamente invasivo que puede mejorar determinados parámetros oncológicos y de calidad de vida en pacientes con cáncer de

próstata localizado en comparación con el resto de técnicas disponibles para el tratamiento de esta enfermedad. En general, las ventajas y beneficios potenciales de este sistema son la reducción del temblor y el cansancio del cirujano, la precisión de los movimientos (pueden ser pre-programados), el funcionamiento uniforme, la ampliación de la sofisticación de las intervenciones, una disminución de la estancia hospitalaria, del dolor postoperatorio y de la pérdida sanguínea con una rápida incorporación social y laboral del paciente.

## Recomendaciones y situación actual del tratamiento del cáncer de próstata

Tanto la braquiterapia permanente a bajas dosis como la prostatectomía robotizada comparten el mismo espectro de indicación. Ambas están recomendadas como tratamiento del cáncer de próstata en pacientes de riesgo bajo según los criterios propuestos por D'Amico en 1998<sup>14</sup> en los que el antígeno prostático específico (PSA) es menor de 10 ng/ml, el grado histológico tumoral de Gleason es menor o igual a 6 y el estadio clínico de AJCC es T1-T2a<sup>6,15</sup>. Actualmente, la decisión última sobre el empleo de un tratamiento u otro es producto del consenso entre el paciente y el médico.

Un informe de evaluación de tecnologías sanitarias publicado por el Ministerio de Sanidad y Política social en 2009<sup>13</sup> mostró que el tiempo de realización de la cirugía robótica era más prolongado, pero implicaba menor pérdida de sangre, menor número de complicaciones y tiempo de estancia hospitalaria y mayor continencia preservada a los seis meses frente a la cirugía abierta. Una revisión sistemática sobre la comparación entre la prostatectomía radical y la braquiterapia para el cáncer de próstata órgano-confinado<sup>16</sup> concluyó que la braquiterapia parecía arrojar resultados similares a otros tipos de tratamiento para este tipo de tumores, al menos para aquellos pacientes considerados de bajo riesgo.

No obstante, ninguno de los dos procedimientos está exento de limitaciones o complicaciones derivadas de su uso. Aunque se ha señalado que la curva de aprendizaje de la prostatectomía robotizada es más rápida en comparación con la laparoscopia convencional, además de aportar ventajas ergonómicas para el cirujano, el sistema da Vinci® requiere hasta dos veces el tiempo necesario para la preparación del sistema en comparación con el requerido para la cirugía laparoscópica convencional y su principal limitación reside en la falta de retroalimentación táctil<sup>17</sup>. La braquiterapia, por otra parte, como tratamiento en pacientes con cáncer de próstata ha mostrado en algunos estudios altos índices de recidiva local y de complicaciones<sup>18,19</sup>.

Por tanto, considerando que a pesar de sus limitaciones ambas opciones terapéuticas han demostrado su utilidad y son las menos agresivas en su ámbito de aplicación, no existe una evidencia clara en la literatura que aclare la controversia sobre el tratamiento preferencial para el cáncer de próstata localizado. En este contexto, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias ha elaborado el presente informe con el objetivo de aportar la mejor evidencia disponible en relación a la comparación de los resultados en salud obtenidos por la prostatectomía radical robotizada y la braquiterapia prostática permanente a bajas dosis.

La controversia sobre el tratamiento preferencial para el cáncer de próstata órgano-confinado se inició a partir de los artículos publicados a finales de los años 90 que mostraban para la braquiterapia resultados en el control de la progresión del cáncer comparables a los obtenidos por la prostatectomía radical. En este contexto, se ha producido la extensión de su uso y se ha puesto en discusión el criterio establecido de la prostatectomía radical como primera opción de tratamiento para el cáncer de próstata localizado.

La práctica actual en España incluye varias opciones de tratamiento. Sin embargo, la preferencia del paciente en cuanto a los diversos resultados esperados de los tratamientos (supervivencia libre de progresión bioquímica, calidad de vida y efectos secundarios) todavía tiene un papel poco importante en la elección del tratamiento. Dos de los factores principales que contribuyen a este vacío entre los resultados de la investigación y la práctica clínica son: 1) la dispersión de la evidencia disponible en diferentes resultados del tratamiento tales como supervivencia, síntomas y calidad de vida; y 2) la falta de estudios que comparen estos tratamientos en el contexto español, lo que apunta la necesidad de disponer de valoraciones globales que resuman la evidencia disponible a nivel internacional mediante revisión sistemática de la literatura y, por otra parte, la necesidad de obtener resultados en estudios realizados en España.

En este contexto, de forma conjunta a la revisión sistemática realizada, se diseñó un estudio prospectivo comparativo de ámbito andaluz para comparar el impacto del tratamiento con braquiterapia prostática y con prostatectomía robotizada en los pacientes con cáncer de próstata localizado.

En el presente trabajo se incluye el mencionado estudio comparativo sobre la efectividad de ambos tratamientos durante un año de seguimiento. Los resultados de este estudio en combinación con los proporcionados por la revisión sistemática realizada de forma paralela, proporcionan resultados integrales (incluyendo todos los tipos de resultado relevantes) para cada uno de los dos tratamientos y que pueden proporcionar, tanto a pacientes como a profesionales, información para la toma de decisión clínica informada y compartida.

## Estudios previos sobre calidad de vida en los pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado

El primer estudio realizado a gran escala en España fue llevado a cabo por Alonso *et al.* en el año 2006<sup>20</sup> con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad comparativa entre la prostatectomía radical retropúbica, la braquiterapia y la radioterapia externa. En este contexto, se diseñó un proyecto multicéntrico de ámbito nacional que comparaba el impacto de estos tratamientos sobre la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado, en el que participaron un total de 11 centros españoles: dos de Andalucía, seis de Cataluña, uno de Galicia, uno de Madrid y uno del País Vasco.

Este estudio incluyó una evaluación de la calidad de vida de estos pacientes antes del tratamiento y los instrumentos seleccionados en este proyecto para ello fueron los mismos que los incluidos en el ensayo clínico internacional SPIRIT<sup>21</sup>, de forma que pudo ser comparable con los estudios desarrollados en otros países. La primera fase del estudio contó con un seguimiento hasta los dos años (evaluación pre-tratamiento y en los meses 1, 3, 6, 12 y 24 después del tratamiento) y estuvo centrada en los resultados de calidad de vida puesto que no se podían esperar diferencias en supervivencia libre de enfermedad a tan corto plazo. Como resultado, las puntuaciones de calidad de vida pre-tratamiento de los tres grupos de tratamiento estudiados en esta primera fase fueron comparables; y los pacientes tratados con braquiterapia obtuvieron mejores resultados a corto plazo en comparación con los dos grupos restantes. Antes del tratamiento, se observaron algunas diferencias estadísticamente significativas en las características clínicas de los grupos de estudio, aunque las puntuaciones en los cuestionarios de calidad de vida fueron muy similares, a excepción de la función sexual. No obstante, los pacientes del grupo de cirugía mostraron mejor función sexual antes del tratamiento que los incluidos en el grupo de la braquiterapia y radioterapia externa, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Al mes del tratamiento, los tres grupos presentaban empeoramientos en la calidad de vida general y en las funciones sexual y urinaria, que eran más importantes en el grupo de cirugía. Tres meses después del tratamiento se observó la recuperación de la calidad de vida general, aunque las diferencias observadas en las funciones sexual y urinaria después del tratamiento persistieron más allá de los 3 meses, y los pacientes tratados con cirugía continuaron estando peor que los tratados con braquiterapia o radioterapia externa. Fuera del ámbito nacional, los resultados de algunos estudios recientes muestran como la calidad de vida al mes del tratamiento es peor en los grupos de pacientes sometidos a prostatectomía o braquiterapia<sup>22</sup>.

Sin embargo, al año del tratamiento el grupo de prostatectomía radical es el que presenta más afectada su función sexual<sup>22,23</sup> (11; 31; 32). No obstante, en ninguno de estos estudios se consideró el tratamiento quirúrgico mediante prostatectomía robotizada, por lo que no disponemos de datos a nivel nacional sobre los resultados de este tipo de intervención en comparación con la braquiterapia prostática.

## Impacto de los tratamientos para el cáncer de próstata localizado sobre la calidad de vida

Aunque los estudios sobre calidad de vida permiten evaluar los efectos de los tratamientos desde una perspectiva centrada en el paciente, existen pocos estudios que comparen el impacto de las diferentes opciones terapéuticas para el cáncer de próstata localizado y sus efectos secundarios sobre esta variable de resultado. Lo que sí parece claro, es que la calidad de vida a corto/medio plazo de estos pacientes varía de forma significativa dependiendo del tratamiento al que son sometidos<sup>24</sup>. Con lo que respecta a los resultados a largo plazo de los diferentes estudios no son concluyentes, aunque parece que existe una tendencia en la que las puntuaciones en los instrumentos de calidad de vida se van acercando a sus valores basales conforme transcurre el tiempo. Por estas razones los estudios longitudinales que evalúen las diferencias producidas por estos tratamientos en la calidad de vida de los pacientes resultan de interés.

Existen varios instrumentos utilizados para evaluar la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata; entre ellos algunos genéricos (Cuestionario de Salud General SF-36 o su versión reducida SF-12; o EuroQoL EQ-5D), y otros más específicos para el cáncer de próstata, siendo los más conocidos el *Functional Assessment of Cancer Therapy* (FACT-G y FACT-P); el *California Los Angeles Prostate Cancer Index* (UCLA-PCI); el *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30), y el *Expanded Prostate Cancer Index Composite* (EPIC). También se han utilizado algunos específicos de síntomas como el *International Prostate Symptom Score* (IPSS); el *International Index of Erectile Function* (IIEF) y el *International Consultation on Incontinence Questionnaire* (ICIQ). A pesar de que los instrumentos específicos para establecer la calidad de vida son más sensibles que los genéricos<sup>25</sup>, también se recomienda la utilización de varias escalas específicas, con el objetivo de cubrir las diferentes dimensiones de la calidad de vida que pueden verse afectadas en estos pacientes<sup>26</sup>.



# Objetivos

## Objetivos generales

- Recoger, sintetizar y comparar la evidencia actual sobre los resultados en calidad de vida, supervivencia y complicaciones derivadas de la prostatectomía radical robotizada y la braquiterapia prostática permanente a bajas tasa en pacientes con cáncer de próstata localizado.
- Comparar la efectividad de la prostatectomía robotizada frente a la braquiterapia prostática a bajas dosis para los pacientes con cáncer de próstata localizado a lo largo de los 12 meses posteriores al tratamiento.

## Objetivos específicos

- Comparar la **calidad de vida** relacionada con la salud de los grupos de pacientes sometidos a tratamiento con prostatectomía robotizada y braquiterapia prostática a bajas dosis al año de seguimiento.
- Comparar los principales **efectos secundarios** de los tratamientos de los grupos de pacientes sometidos a tratamiento con prostatectomía robotizada y braquiterapia prostática a bajas dosis al año de seguimiento.
- Comparar las **características técnicas** (fatiga del procedimiento, consumo de tiempo) asociadas a cada uno de los procedimientos en los grupos de pacientes sometidos a tratamiento con prostatectomía robotizada y braquiterapia prostática a bajas dosis al año de seguimiento.



# Material y métodos

## Parte 1: Revisión sistemática sobre la comparación entre prostatectomía robotizada y braquiterapia prostática

### Identificación de estudios

Los resultados derivados del desarrollo de una estrategia de una búsqueda preliminar sobre estudios que comparasen de forma directa los resultados obtenidos por la prostatectomía robotizada y la braquiterapia resultó insuficiente en cuanto a número, diseño y calidad de los estudios. Por ello, y con el propósito de identificar estudios que analizaran de forma independiente los resultados de ambos procedimientos para poder establecer comparaciones indirectas, se decidió desarrollar dos estrategias de búsqueda independientes y sistematizadas de la literatura. Estas estrategias se estructuraron según el formato PICO (Población, Intervención, Comparación y Resultados-*Outcomes*-) para identificar los principales estudios relevantes relacionados con los resultados en salud obtenidos para cada una de las técnicas a comparar (prostatectomía robotizada y braquiterapia) que habían sido publicados hasta el 5 de Septiembre de 2011. El desarrollo de dichas estrategias de búsqueda fue específico para cada una de las bases de datos consultadas: Medline (incluido PRE-MEDLINE mediante PUBMED)<sup>a</sup>, Embase (Evidence Based Medicine)<sup>b</sup>, Cochrane Library<sup>c</sup>, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD que incluye las bases de datos de DARE, HTA y NHS EED)<sup>d</sup>, *Emergency Care Research Institute* (ECRI)<sup>e</sup>, Web of Knowledge (WOK)<sup>f</sup>, *Technology Evaluation Center* (TEC)<sup>g</sup>, Clinical Evidence<sup>h</sup>, Uptodate<sup>i</sup>, Hayes<sup>j</sup> y *Drug Effectiveness Review Project*

---

a <http://gateway.ovid.com/>

b <sup>2</sup> <http://embase.com/>

c <http://www.thecochranelibrary.com>

d <http://www.york.ac.uk/inst/crd/>

e <https://www.ecri.org/Pages/default.aspx>

f <http://www.accesowok.fecyt.es/>

g <http://www.bcbs.com/blueresources/tec/tec-assessments.html>

h <http://clinicalevidence.bmj.com/cweb/index.jsp>

(DERP)<sup>k</sup>. Las estrategias de búsqueda empleadas en Medline y Embase se muestran en el Anexo 1.

Para la búsqueda en el resto de bases de datos se utilizaron estrategias abiertas empleando texto libre. Además, en todas las listas de referencia de los estudios identificados y de las revisiones o metanálisis relevantes se buscaron de forma manual otros trabajos susceptibles de ser incluidos.

No se realizó sin ningún tipo de limitación por fecha o por idioma. Se excluyeron del presente trabajo las cartas al editor 1 los estudios de series de casos. Tampoco se incluyeron datos no publicados ni resúmenes de congresos.

Todas las referencias obtenidas como resultado de la búsqueda descrita fueron incluidas en una base de datos del gestor bibliográfico *Reference Manager v. 11.0.1*. Se llevó a cabo una revisión de los títulos y/o resúmenes de las referencias obtenidas para establecer si estos trabajos en primer lugar incluían a pacientes con historia de cáncer de próstata y en segundo lugar tenían como objetivo analizar los resultados en salud obtenidos tanto por la prostatectomía robotizada como por la braquiterapia, ya fuera de forma independiente o comparada. Se eliminaron aquellas referencias duplicadas y se obtuvieron los artículos completos de los estudios que cumplían estos requisitos o de aquellas referencias que carecían de datos suficientes en el título o en el resumen para tomar una decisión clara sobre su inclusión.

## Criterios de inclusión y exclusión

Se realizó una lectura a texto completo de todos los artículos seleccionados para decidir su inclusión en el presente estudio en función de unos criterios de inclusión/exclusión previamente establecidos. Los criterios empleados para la selección de los estudios en esta etapa fueron los siguientes:

*Población:* Se incluyeron los estudios sobre poblaciones de pacientes que cumplían las siguientes características:

1. Diagnóstico confirmado de adenocarcinoma de próstata mediante biopsia prostática, en estadios clínicos y/o anatomopatológicos T1-T2, N0 y M0 según la clasificación e la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) o TNM, o en los estadios A y B según el sistema de estadificación Whitmore-Jewett. Ambos sistemas de clasificación junto a las características de los distintos estadios se

---

i <http://www.uptodate.com/contents/search>

j <http://www.hayesinc.com/hayes/>

k <http://derp.ohsu.edu/about/final-products.cfm>

muestran en las Tablas 1 y 2. Se incluyeron estudios con pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localizado independientemente de su grado histológico o de los niveles de PSA, de forma que podían ser encuadrados dentro de cualquier nivel de riesgo según la clasificación de D'Amico<sup>14</sup>. El porcentaje de pacientes relevantes incluidos en cada estudio debía ser de al menos el 70% de la población de estudio con una respuesta esperada a los cuestionarios de al menos el 60%.

2. Indicación de tratamiento oncológico, de tipo quirúrgico o braquiterápico.
3. Ausencia de tratamiento previo para el cáncer de próstata.

Para la inclusión de los estudios no aleatorizados, era necesario que las características basales de los grupos de estudio fueran comparables o, en su defecto, ajustadas a los datos mostrados.

Se excluyeron los estudios en los que la población de estudio al completo carecía de indicación terapéutica para el carcinoma de próstata debido a estadios avanzados de la enfermedad o edad avanzada.

**Tabla 1. Clasificación TNM del cáncer de próstata**

<b>T: Tumor primario</b>
Tx: No se puede evaluar el tumor primario.
T0: No existen signos de tumor primario.
T1: Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen.
T1a: Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor o igual al 5% del tejido reseado.
T1b: Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor de 5% del tejido reseado.
T1c: Tumor identificado mediante punción biopsia (por ejemplo a consecuencia de un PSA elevado).
T2: Tumor limitado a la próstata:
T2a: Tumor que afecta a la mitad de un lóbulo o menos.
T2b: Tumor que afecta a ambos lóbulos.
T3: Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática.
T3a: Extensión extracapsular (uni o bilateral).
T3b: Tumor invade la(s) vesícula(s) seminal(es).
T4: Tumor fijo que invade estructuras adyacentes diferentes de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica.
<b>N: Afectación ganglionar</b>
NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0: No se demuestran metástasis ganglionares regionales
N1: Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

**Tabla 1. Clasificación TNM del cáncer de próstata (continuación)**

<b>M: Enfermedad metastásica</b>
MX: Metástasis distante que no puede ser evaluada.
M0: No hay metástasis distante.
M1: Metástasis distante.
M1a: Ganglio(s) linfático(s) no regional(es)
M1b: Hueso
M1c: Otra(s) localización(es)

**Tabla 2. Clasificación de Whitmore-Jewett**

<b>Estadio A: carcinoma incidental, hallazgo no sospechado previamente</b>
A.1: en 3 o menos chips de resección. En 5% o menos del peso total resecado, de 1 cc o menos de volumen, bien diferenciado.
A.2: multifocal o grado alto de indiferenciación.
A.3: sospechoso por elevación de marcadores (PSA).
<b>Estadio B: confinado a glándula prostática</b>
B.1: afectación de un solo lóbulo < 1,5 cm.
B.2: afectación de un solo lóbulo > 1,5 cm.
B.3: afectación de ambos lóbulos.
<b>Estadio C: localizado, pero extracapsular</b>
C.1: infiltración a través de la cápsula.
C.2: infiltración de cuello, trigono, vesículas seminales
C.3: infiltración de órganos adyacentes.
<b>Estadio D: carcinoma diseminado</b>
D.0: elevación de marcadores sugiriendo diseminación sin evidencia de metástasis
D.1: afectación ganglionar limitada, por debajo del nivel de ilíacos.
D.2: afectación ganglionar masiva, por encima de ilíacos, o diseminación.
D.3: metástasis hormonorresistentes.

*Intervención:* Se incluyeron los estudios que tuvieran como objetivo analizar los resultados en salud obtenidos con el tratamiento de estos pacientes mediante la prostatectomía radical robotizada y/o la braquiterapia permanente de baja tasa (ya fuera con  $^{125}\text{I}$  o  $^{103}\text{P}$ ), cuando se aplicaban ambos tratamientos en monoterapia.

Se excluyeron los estudios en los que se utilizaba braquiterapia de alta tasa, de forma temporal o que utilizase otros radiofármacos, así como la radioterapia externa o cualquier otra forma de prostatectomía quirúrgica (cirugía abierta o laparoscópica) que no fuera robotizada, o cuyos fines no fueran los terapéuticos para este tipo de indicación.

*Comparación:* Se incluyeron los estudios que analizaban los resultados obtenidos por la prostatectomía robotizada o la braquiterapia, ya fuera mediante comparación directa de ambas en grupos de estudio incluidos en un mismo trabajo o mediante el estudio de cada una de las técnicas de forma independiente (comparaciones indirectas). En los

estudios en los que se establecía cualquier otra comparación que incluyera alguna de estas técnicas, se extrajeron los datos de forma independiente.

*Resultados:* Se incluyeron los estudios en los que se proporcionaba suficiente información sobre las siguientes variables de resultados funcionales:

1. Calidad de vida.
2. Continencia urinaria.
3. Función sexual (impotencia).
4. Función intestinal.
5. Supervivencia.
6. Complicaciones.

Estas variables de resultados podían estar determinadas por cualquiera de los siguientes métodos:

- a. Puntuaciones resultantes de la elaboración por los pacientes de cuestionarios tanto validados (HRQoL) como no validados (entrevistas abiertas).
- b. Número de eventos, siempre y cuando la definición del evento fuera explícita y clara (por ejemplo, potencia/impotencia sexual o continencia/incontinencia urinaria).

*Tipos de estudios:* Se incluyeron aquellos estudios experimentales con diseño prospectivo o retrospectivo, además de revisiones sistemáticas o metanálisis elaborados a partir de este tipo de estudios así como informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Para los estudios de diseño prospectivo se incluyeron las series de pacientes consecutivas y no consecutivas. Se excluyeron los resúmenes de congresos, las revisiones narrativas, las encuestas, los documentos de consenso y los estudios transversales.

Para los estudios en los que existiera alguna duda acerca de su inclusión, se contaba con la colaboración de un segundo revisor. Las discrepancias se resolvieron por consenso entre ambos investigadores. Para cada estudio que fue excluido durante esta segunda fase, se registró la causa que justificaba la exclusión, tal y como queda recogido en el Anexo 2. Los estudios que cumplieron estos criterios fueron analizados y evaluados posteriormente para extraer y analizar sus resultados y establecer su calidad metodológica.

## Extracción y síntesis de los datos

Tras una lectura detallada de los artículos incluidos, se extrajeron los resultados mediante formularios diseñados de forma específica para el tema de estudio, de forma que para cada estudio analizado, se extrajeron y registraron los siguientes datos:

- Año de publicación y autor.
- Tipo de diseño del estudio.
- Intervenciones comparadas.
- Detalles de los participantes: Número de pacientes, media o rango de edad, procedencia y criterios de inclusión y exclusión en el estudio y estadio tumoral.
- Características de la técnica terapéutica:
  - Prostatectomía Robotizada: sistema utilizado, tiempo de la intervención y experiencia profesional.
  - Braquiterapia: Radioisótopo utilizado, sistema empleado y método de colocación.
- Medida de resultados y resultados finales de los procedimientos terapéuticos. Las principales variables de resultados fueron la calidad de vida relacionada con la salud, ya fuera de forma global o de forma parcial en cualquiera de los siguientes dominios: función sexual, la continencia urinaria y la función intestinal. Las variables de resultados secundarias fueron la supervivencia global y las complicaciones derivadas de los procedimientos. En los estudios en los que se analizaron otro tipo de comparaciones distintas a las tratadas en este trabajo (prostatectomía robotizada versus prostatectomía radical abierta, por ejemplo), se extrajeron los datos correspondientes a las variables de resultado derivadas únicamente de las técnicas sometidas a evaluación en la presente revisión.

Con estos datos y mediante el empleo del programa informático RevMan v. 5.1.2, se construyeron tablas de evidencia donde se sintetizaron las principales características de los estudios.

## Análisis de los datos

El cálculo de las medias ponderadas para las variables de resultados expresadas como número de eventos (incontinencia urinaria e impotencia sexual) se llevó a cabo utilizando el número de pacientes incluidos por

cada uno de los estudios como factor de ponderación. La excesiva heterogeneidad de los estudios en cuanto a las características basales de sus poblaciones de estudio, en cuanto a la utilización de distintos métodos para la valoración de las variables de resultado unido a la baja calidad metodológica de los estudios incluidos imposibilitó la realización de un análisis cuantitativo combinado de los resultados obtenidos. Se consideró una diferencia de medias ponderadas estadísticamente significativa para un valor de  $p < 0,05$ .

## Evaluación de la calidad metodológica

Se realizó una lectura y una síntesis cualitativa, valorando para ello la metodología empleada en la realización de los distintos estudios.

La evaluación de la calidad metodológica de los estudios comparativos se realizó según las guías descritas en el Manual Cochrane para la Revisión Sistemática de Intervenciones y recogidas en el *software* RevMan 5.1.2. Esta herramienta consta de ocho preguntas cerradas con tres respuestas posibles en función del nivel de riesgo de sesgo (alto/bajo/indeterminado) que evalúan la calidad de los siguientes criterios metodológicos y ayudan a la identificación de cierto tipo de sesgos:

- La generación de la secuencia aleatoria, (sesgo de selección).
- El tipo de asignación de los grupos de estudio.
- La existencia de cegamiento (sesgo de realización).
- La duración de seguimiento.
- La exposición de los resultados (sesgo de atrición).
- La realización de un análisis por intención de tratar.
- La existencia de una información selectiva. (sesgo de reporte).

En la Tabla 3 se detallan los criterios utilizados para la valoración de cada uno de estos ítems. Además, se llevó a cabo una evaluación de la calidad de la metodología utilizada para la realización de la braquiterapia y la prostatectomía robotizada en cada uno de los estudios incluidos, siguiendo las directrices de las guías de procedimiento recomendadas para este tipo de tecnologías<sup>13,27</sup>.

**Tabla 3: Criterios empleados para la valoración del nivel de riesgo de sesgo de los estudios comparativos incluidos**

Criterios	Definición
Generación de una secuencia aleatoria	Debido a las dificultades de aleatorización de pacientes oncológicos subsidiarios de cirugía, se consideró un nivel bajo de riesgo de sesgo en aquellos estudios en los que, en ausencia de una generación de secuencia aleatoria, los participantes fueran incluidos en el estudio dentro de un determinado intervalo de tiempo establecido de forma previa al desarrollo del estudio. Por el contrario, aquellos estudios en los que no se especificase de forma explícita un intervalo de tiempo determinado para la inclusión en el estudio de pacientes o la inclusión de los mismos no se realizara de forma aleatoria, se consideraron de alto riesgo de sesgo.
Asignación aleatoria de los grupos de estudio	Debido a las dificultades de aleatorización inherentes a estos tipos de procedimientos terapéuticos oncológicos, se consideró un nivel bajo de riesgo de sesgo en aquellos estudios en los que, en ausencia de una generación de secuencia aleatoria, los participantes fueran asignados a los grupos de estudio de forma consecutiva. Por el contrario, aquellos estudios en los que no se especificase de forma explícita una secuencia de inclusión de los pacientes en los grupos de estudios de forma consecutiva o aleatoria, se consideraron de alto riesgo de sesgo. También se consideró de alto riesgo de sesgo los estudios en alguno de los grupos de estudio no fuera asignado de forma consecutiva o aleatoria.
Cegamiento de los participantes y de los profesionales	Dado el tipo de diseño de los estudios incluidos, el cegamiento de los participantes y de los profesionales no pudo llevarse a cabo. Por ello, se consideró de bajo riesgo la ausencia de cegamiento por parte de los profesionales y de los participantes.
Cegamiento en la interpretación de los resultados	Se consideró bajo riesgo de sesgo para los estudios en los que, durante la recogida e interpretación de los datos, el personal investigador desconociera el grupo de estudio al que pertenecían cada uno de los resultados. Por el contrario, se consideraron estudios con alto riesgo de sesgo aquellos que carecieran de cegamiento durante la recogida e interpretación de los resultados o los estudios en los que este aspecto no quedara lo suficientemente claro.
Duración adecuada del seguimiento	Se consideraron estudios con una duración adecuada de seguimiento y un bajo riesgo de sesgo aquellos con un seguimiento de la población de estudio superior a los 3 años, dada la naturaleza de los procesos oncológicos. Los estudios en los que el periodo de seguimiento fuera inferior se consideraron como de alto riesgo de sesgo.
Resultados incompletos	Los estudios en los que los resultados fueran completos, es decir, se ajustaran a todas y cada una de las variables de resultado establecidas como principales, se consideraron como de bajo riesgo de sesgo. Por el contrario, los estudios en los que los resultados se ajustaran de forma parcial a las variables de resultado principales se clasificaron como de alto riesgo.
Análisis por intención de tratar	Se consideraron estudios con bajo riesgo de sesgo aquellos en los que el análisis de los resultados se elaboró incluyendo las pérdidas de pacientes acontecidas durante el seguimiento de los grupos de estudio. Los estudios en los que el análisis de los resultados no incluyera las pérdidas durante el seguimiento se clasificaron como de alto riesgo de sesgo.
Información selectiva	Se consideraron estudios con bajo riesgo de sesgo aquellos en los que se mostraron los resultados de todas las variables consideradas, y en los que no se llevara a cabo una selección previa de los mismos en función del tipo de resultado del que se tratase. En los estudios en los que se informó de forma selectiva de los resultados se consideró un alto riesgo de sesgo.

\*Realizada según las guías descritas en el Manual Cochrane para la Revisión Sistemática de Intervenciones.

Para evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas se utilizó la herramienta CASPe en su versión específica para este tipo de estudios. Esta herramienta consta de diez preguntas cerradas (si/no/indeterminado) que evalúan la calidad de los siguientes criterios metodológicos:

- El tema de estudio.
- La búsqueda de estudios.
- La inclusión de estudios importantes y pertinentes.
- La valoración de la calidad de los estudios incluidos.
- La adecuación de la combinación de resultados.
- Los resultados globales.
- La precisión de los resultados.

Para cada uno de los ítems se asignó el correspondiente nivel de riesgo de sesgo (bajo, alto o indeterminado) en función de que los estudios sometidos a evaluación cumplieran o no los criterios recogidos en la Tabla 4. Se valoraron seis de las diez preguntas, ya que los tres últimos ítems hacen referencia a aspectos relacionados con la aplicabilidad de los resultados, los cuales fueron considerados irrelevantes para el presente trabajo.

**Tabla 4: Criterios empleados para la valoración del nivel de riesgo de sesgo de las revisiones sistemáticas incluidas**

Criterios	Definición
Tema claramente definido	Se consideró un riesgo bajo de sesgo para aquellas revisiones sistemáticas en las que el tema estaba definido en función de: la población de estudio, la intervención realizada y los resultados considerados. Se clasificó como riesgo alto de sesgo los estudios en los que no se considerase cualquiera de estos requisitos para la definición del tema de estudio.
Búsqueda adecuada	Las revisiones sistemáticas en las que la búsqueda se dirigió a la pregunta objeto de la revisión y siguiendo un diseño apropiado a dicha pregunta se clasificaron como estudios de bajo riesgo de sesgo. Por el contrario, las revisiones en las que la búsqueda no estaba dirigida al objetivo del estudio o no estaba estructurada de forma apropiada al mismo, se consideraron como de alto riesgo de sesgo.
Inclusión de estudios importantes y pertinentes	Se consideró como de bajo riesgo de sesgo las revisiones sistemáticas en las que la búsqueda se llevase a cabo en, al menos, las principales bases de datos (Medline y Embase) y se especificase el seguimiento realizado de las referencias identificadas. Las revisiones en las que la búsqueda de referencias no se realizase en las principales bases de datos citadas y/o no se especificase el seguimiento de las referencias identificadas se consideraron como revisiones sistemáticas de alto riesgo de sesgo.
Valoración de la calidad de los estudios incluidos	Las revisiones sistemáticas en las que se consideró el empleo de herramientas de evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos y la demostración explícita de los resultados derivados de su uso, fueron clasificadas como de bajo riesgo de sesgo. La ausencia de cualquiera de ambos criterios descritos conllevó a la clasificación de la revisión sistemática como de alto riesgo de sesgo.
Combinación de resultados adecuada	Las revisiones sistemáticas en las que se llevó a cabo una combinación de resultados y que fueron clasificadas como de bajo riesgo de sesgo fueron aquellas en las que los resultados de los estudios eran similares entre sí, los resultados estaban claramente presentados y los motivos de las diferencias entre los resultados eran discutidos. La ausencia de cualquiera de los requisitos anteriormente citados conllevaba a la clasificación de la revisión sistemática como de alto riesgo de sesgo.
Resultados globales	Se consideraron como de bajo riesgo de sesgo las revisiones sistemáticas en las que los resultados últimos de la revisión se presentaran de forma clara. Las revisiones en las que los resultados quedarán indeterminados se consideraron como de alto riesgo de sesgo.
Precisión de los resultados	Se consideraron estudios con bajo riesgo de sesgo aquellos en los que los estimadores de resultados fueran acompañados de su correspondiente intervalo de confianza para poder evaluar la precisión, y de alto riesgo de sesgo los estudios en los que dicho intervalo estuviera ausente.

\* Se utilizó la herramienta CASPE en su versión específica para revisiones sistemáticas.

## Parte 2: Estudio de serie de casos sobre la comparación entre prostatectomía robotizada y braquiterapia prostática

### Diseño

Estudio observacional prospectivo al año de seguimiento después del tratamiento de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata órgano-confinado con evaluación antes de realizar el tratamiento.

### Sujetos incluidos en el estudio

Todos los pacientes con indicación de cirugía como tratamiento de cáncer de próstata localizado que fueron asistidos durante un periodo de tiempo comprendido entre el 22 de Enero de 2011 y el 22 de Diciembre de 2011, en la unidad hospitalaria de Urología del Hospital Virgen del Rocío (Sevilla), fueron invitados a participar en el estudio. Los criterios de inclusión de los pacientes fueron:

1. Enfermedad localizada según diagnóstico histológico de ACP (estadio clínico T1 o T2, N0 o Nx, M0 o Mx), sin extensión regional ni a distancia conocidas.
2. Esperanza de vida estimada superior a 10 años.
3. Ausencia de comorbilidad que contraindique la cirugía o la braquiterapia.
4. Aceptación por parte del paciente del consentimiento informado.
5. Ausencia de antecedentes de resección transuretral prostática.

Se excluyeron del estudio los pacientes que cumplieron los siguientes criterios de exclusión:

1. Enfermedad localmente avanzada o metastásica.
2. Esperanza de vida estimada inferior a 10 años.
3. Comorbilidad que contraindicara la cirugía o la braquiterapia.
4. No aceptación por parte del paciente del consentimiento informado.
5. Pacientes sometidos a tratamientos multimodales o sometidos a radioterapia.

La evaluación inicial de los pacientes que aceptaron participar en el estudio se realizó antes de realizar el tratamiento e incluyó evaluación clínica y funcional (edad, antígeno prostático específico (PSA), estadiaje, comorbilidad, tacto rectal, grado de Gleason y volumen de la próstata en el momento de diagnóstico mediante ecografía transrectal, así como IPSS y flujometría) y la evaluación de parámetros funcionales de calidad de vida mediante tres cuestionarios (IIEF, ICIQ y SF36). Para clasificar a los pacientes en función de la comorbilidad asociada, se estableció un sistema de puntuaciones siguiendo el índice de Charlson (Anexo 4). Además, los pacientes incluidos en el estudio fueron estratificados en diferentes grupos según el riesgo de progresión del cáncer, siguiendo los criterios recomendados por la guía europea sobre cáncer prostático<sup>28</sup> en función del nivel de PSA, la puntuación Gleason y el estadio T clínico:

1. Pacientes de riesgo bajo, aquellos que cumplieran todos y cada uno de los tres criterios que se muestran a continuación:
  - cT1-T2a.
  - Puntuación Gleason entre 2 y 6.
  - PSA < 10 ng/mL.
2. Pacientes de riesgo intermedio, aquellos que cumplieran alguno de los siguientes criterios:
  - cT2b-T2c.
  - Puntuación Gleason = 7.
  - PSA entre 10 y 20 ng/mL.
3. Pacientes de riesgo elevado, aquellos que cumplieran alguno de los siguientes criterios:
  - cT3a.
  - Puntuación Gleason entre 8 y 10.
  - PSA > 20 ng/mL.

## Implicaciones éticas

La inclusión de pacientes en este proyecto de investigación se hizo en función de las preferencias del paciente guiadas por la herramienta a la toma de decisiones elaborada por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía<sup>29</sup> tal y como se describe en el siguiente apartado, por lo que no fue necesaria la valoración por ningún comité ético y de investigación clínica.

Durante el estudio se siguieron las directrices nacionales e internacionales (código deontológico, Declaración de Helsinki) y la normativa legal sobre la confidencialidad de los datos (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal [LOPD]). Se informó a los participantes de los objetivos y procedimientos del estudio antes de firmar el consentimiento informado.

## Grupos de tratamiento

El estudio incluye dos grupos de estudio con las principales opciones de tratamiento mínimamente invasivas para el cáncer de próstata localizado en el momento del reclutamiento: prostatectomía robotizada y la braquiterapia prostática a bajas dosis. Aunque se valoró la posibilidad de realizar una asignación aleatorizada de los pacientes a los diferentes tratamientos, esta fue finalmente desechada, principalmente por las consideraciones éticas derivadas de la evidencia disponible, además de otros problemas descritos en la literatura como la baja tasa de participación en estos casos. Aunque esta evidencia es insuficiente para establecer si una de las opciones de tratamiento es definitivamente superior a las otras, sí que aporta abundantes conocimientos sobre diferencias en efectos secundarios derivados de las opciones propuestas. Por este motivo, los valores y las preferencias de los pacientes deben ser una parte importante en el proceso de elección. De esta forma, en este estudio la decisión del tratamiento fue realizada por el propio paciente en base a la herramienta de ayuda a la toma de decisiones elaborada por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía<sup>29</sup> y cuyo contenido fue validado en nuestro país, que consta de tres apartados en los que se proporciona información sobre tres de las opciones de tratamiento disponibles para el cáncer de próstata (vigilancia activa, cirugía o radioterapia) y un cuestionario final donde se presentan tres básculas en la que cada báscula representa una de las tres opciones de tratamiento. El cuestionario está formado por 12 ítems, cuatro en cada una de las básculas. Cada ítem presenta una frase que expresa una ventaja o aspecto positivo para cada opción de tratamiento frente a los demás tratamientos (ver Anexo II).

La selección de esta guía para su introducción en el estudio se realizó a partir de la valoración de los materiales de ayuda que proporcionan los procesos asistenciales integrados (PAI) elaborados por la Junta de Andalucía. Esta herramienta incluye un librito y un tríptico que debía ser entregado a los pacientes durante la visita en consultas externas para ser leído con detenimiento.

Se establecieron dos grupos de estudio en función de la intervención a la que fueron sometidos los pacientes, uno para braquiterapia prostática a bajas dosis y otro para prostatectomía robotizada.

## Braquiterapia prostática

La braquiterapia prostática consistió en la implantación de 'semillas' radiactivas permanentes ( $I^{125}$ ) en la próstata<sup>10</sup>. La braquiterapia prostática a baja tasa consistió en la irradiación del tumor de próstata mediante la utilización de fuentes radiactivas de baja energía mediante el empleo de  $I^{125}$ . En el presente estudio se utilizó el formato *Rapid Strand* a dosis de prescripción de 145 Gy. Las semillas del tamaño de un grano de arroz, se inserta por la zona perineal mediante agujas guiadas por ecografía. El procedimiento, de una duración aproximada de 2 horas, se hizo generalmente bajo anestesia epidural, y las actividades de la vida diaria se pueden reanudar después de 3 días. La localización de las semillas se comprobó mediante un escáner a las 4 semanas de forma que la mayor parte de la radiación fue emitida durante los primeros 6 meses después de la implantación.

## Prostatectomía robotizada

La prostatectomía robotizada consiste en la extirpación de la glándula prostática y las dos vesículas seminales realizando incisiones más pequeñas que las necesarias para llevar a cabo la cirugía abierta. El sistema quirúrgico utilizado en el estudio fue da Vinci®, el más reciente y difundido en la evolución de la cirugía asistida por robot. El sistema quirúrgico robotizado de telemanipulación da Vinci® permite realizar intervenciones quirúrgicas de forma mínimamente invasiva. Para llevarlo a cabo, es necesario practicar varias incisiones en el paciente por las que se introducen los instrumentos quirúrgicos que están conectados a unos brazos robóticos telemanipulados. Estos brazos se dirigen a distancia por el cirujano a través de una consola de operaciones próxima al área quirúrgica con ayuda de un visor estereoscópico. Los movimientos de las manos del cirujano son digitalizados y transmitidos a los brazos robóticos que realizan movimientos idénticos dentro del campo quirúrgico. La articulación de los brazos robóticos es comparable con la de la mano humana y posee un sistema que filtra el temblor inherente a los movimientos. El cirujano dispone de una pantalla en la que puede ver el campo quirúrgico a través de un visor binocular situado en la consola de control que le proporciona una visión tridimensional. Este procedimiento se realiza bajo anestesia general, tiene una duración de entre 2 y 5 horas y la estancia requerida en hospital es de 1 a 2 días. El paciente lleva colocada una sonda urinaria durante 10 días según protocolo para facilitar el vaciado vesical.

## Seguimiento de los pacientes

Las evaluaciones posteriores, se realizaron al mes, a los seis meses y al año después de que los pacientes fueran sometidos a los respectivos tratamientos y consistieron en la evaluación de parámetros analíticos

(mediante la determinación de hemoglobina y hematocrito por hemograma, y de creatinina y PSA por bioquímica), evaluación funcional (mediante flujometría y cuestionario IPSS), y evaluación de parámetros funcionales de calidad de vida medida mediante tres cuestionarios (IIEF, ICIQ y SF36). Los formularios clínicos fueron completados por el médico encargado del paciente. Las principales variables recogidas fueron:

- Las puntuaciones a los cuestionarios sobre calidad de vida, IPSS, SF36, ICIQ y IIEF, en relación a la calidad de vida.
- Las complicaciones (tipo y tratamiento) y recidivas, en relación a la seguridad de los procedimientos.
- El tiempo de estancia hospitalaria, la toxicidad de la braquiterapia, como características de los procedimientos.

Tanto las evaluaciones sobre calidad de vida previas al tratamiento como las evaluaciones de calidad de vida durante el seguimiento posterior se realizaron mediante entrevista, siguiendo exactamente la misma metodología tanto en la evaluación de calidad de vida pre-tratamiento como en las evaluaciones de seguimiento previas (al mes, a los 6 meses y al año). Estas evaluaciones incluyeron los cuestionarios estandarizados más utilizados para el cáncer de próstata:

- El cuestionario de Salud General (SF-36).
- El cuestionario sobre la consulta internacional de la incontinencia urinaria (ICIQ).
- La puntuación internacional de síntomas prostáticos (IPSS).
- El Índice Internacional de la Función Eréctil (IIEF).

## 1. El Cuestionario de Salud General SF-36 versión 2

Es un cuestionario genérico que incluye 36 preguntas que miden 8 dimensiones de la salud: Función Física, Rol Físico, Dolor, Salud general, Vitalidad, Función Social, Rol Emocional y Salud Mental<sup>30</sup> tal y como se muestra en el Anexo III. La versión española se publicó en 1995 y desde entonces también ha sido ampliamente utilizada y evaluada<sup>30,31</sup>. Se trata de una medida genérica, en contraposición con la que se centra en una enfermedad concreta o un grupo de tratamiento. Por este motivo, el SF-36 ha resultado útil para comparar el estado de salud en población general y subgrupos específicos, para comparar la carga de diversas enfermedades, para diferenciar los beneficios en salud producidos por un amplio rango de tratamientos diferentes y para valorar el estado de salud de pacientes individuales. Las modificaciones incluidas en la Versión 2 mejoran de

forma sustancial la fiabilidad y la validez de las puntuaciones del SF-36 haciendo que el cuestionario sea más fácil de completar y de comprender, sin necesidad de aumentar el número de preguntas.

Para cada una de las ocho dimensiones que puntúan de 0 (peor) a 100 (mejor salud) se obtiene una puntuación, así como las puntuaciones correspondientes a la suma de los dos componentes sobre la salud física y mental del SF-36 (PCS y MCS) mediante la aplicación de los algoritmos, pesos factoriales y normas de referencia recomendados por los autores del cuestionario<sup>32</sup>. Posteriormente, la suma de las puntuaciones de los dos componentes se estandarizan de manera que valores superiores o inferiores a 50 se traducen en un mejor o peor estado de salud, respectivamente, que la población general americana. Los valores de referencia para la población española del adulto están disponibles para facilitar la interpretación de las puntuaciones<sup>33</sup>.

## 2. Cuestionario sobre la consulta internacional de la incontinencia urinaria (ICIQ)

El ICIQ es un cuestionario autoevaluado por el propio paciente que identifica a las personas con incontinencia de orina y el impacto de los síntomas de incontinencia sobre su calidad de vida así como los resultados del tratamiento (Anexo IV). Consta de cuatro ítems sobre la frecuencia de pérdidas de orina, la cantidad de la pérdida, el impacto global de la incontinencia y el autodiagnóstico, y está dirigido a pacientes adultos de cualquier sexo. El rango de puntuación obtenida puede oscilar entre los 0 y los 21 puntos, donde los valores más altos indican un aumento en la gravedad de los síntomas según la propia percepción del paciente.

## 3. La Puntuación Internacional de Síntomas Prostáticos IPSS

Cuestionario específico para el síndrome prostático<sup>34,35</sup> que contiene 7 preguntas que cuantifican la frecuencia y la gravedad de los síntomas urinarios irritativos y obstructivos, y una pregunta adicional de la calidad de vida global. Cada una de las 7 preguntas de síntomas tiene una escala de respuesta de 6 opciones que van de 0 (ausencia de síntoma) a 5 (el síntoma está siempre presente).

La suma de las respuestas seleccionadas en las 7 preguntas de síntomas muestra una puntuación global que va de 0 a 35. Las puntuaciones entre 0 y 7 se consideran síntomas urinarios leves, de 8 a 19 moderados, y de 20 a 35 graves. (Anexo V).

#### 4. El Índice Internacional de la Función Eréctil IIEF

Este índice contiene 15 ítems relativos a 5 dimensiones de la función sexual masculina<sup>36,37</sup>: Función eréctil (6 ítems), Función orgásmica (2 ítems), Deseo Sexual (2 ítems), Satisfacción con el acto sexual (3 ítems) y Satisfacción Global (2 ítems). Las escalas de respuesta de los ítems son de 5 o 6 opciones que van de 0 (ausencia de actividad sexual) o 1 (frecuencia o calidad más baja) a 5 (frecuencia o calidad más elevada).

Con la suma de las respuestas seleccionadas en los ítems se obtiene una puntuación para cada dimensión con un rango: de 1 a 30 en Función eréctil, de 0 a 10 en Función orgásmica, de 2 a 10 en Deseo Sexual, de 0 a 15 en Satisfacción con el acto sexual y de 2 a 10 en Satisfacción Global. (Anexo VI).

#### Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos incluye el cálculo de la media aritmética y la desviación típica para el caso de variables continuas; para las variables categóricas se calcularon las correspondientes distribuciones de frecuencia.

Las comparaciones entre tratamientos se hicieron mediante el test U de Mann-Whitney, cuando se comparaban variables continuas. Las comparaciones de variables categóricas se hicieron con el test de ji-cuadrado. Los resultados de las comparaciones se declararon como estadísticamente significativas si el valor de p era inferior a 0,05.

En lo que se refiere a los valores de calidad de vida y de niveles de PSA, para analizar los datos del seguimiento, se aplicó el análisis de la varianza de medidas repetidas, al tratarse de medidas apareadas o relacionadas. Además se construyeron los diagramas de cajas para representar las puntuaciones en cada una de las visitas.

Todos los análisis se hicieron con el programa Stata (StataCorp. 2011. Stata Statistical Software: Release 12. College Station, TX: StataCorp LP).

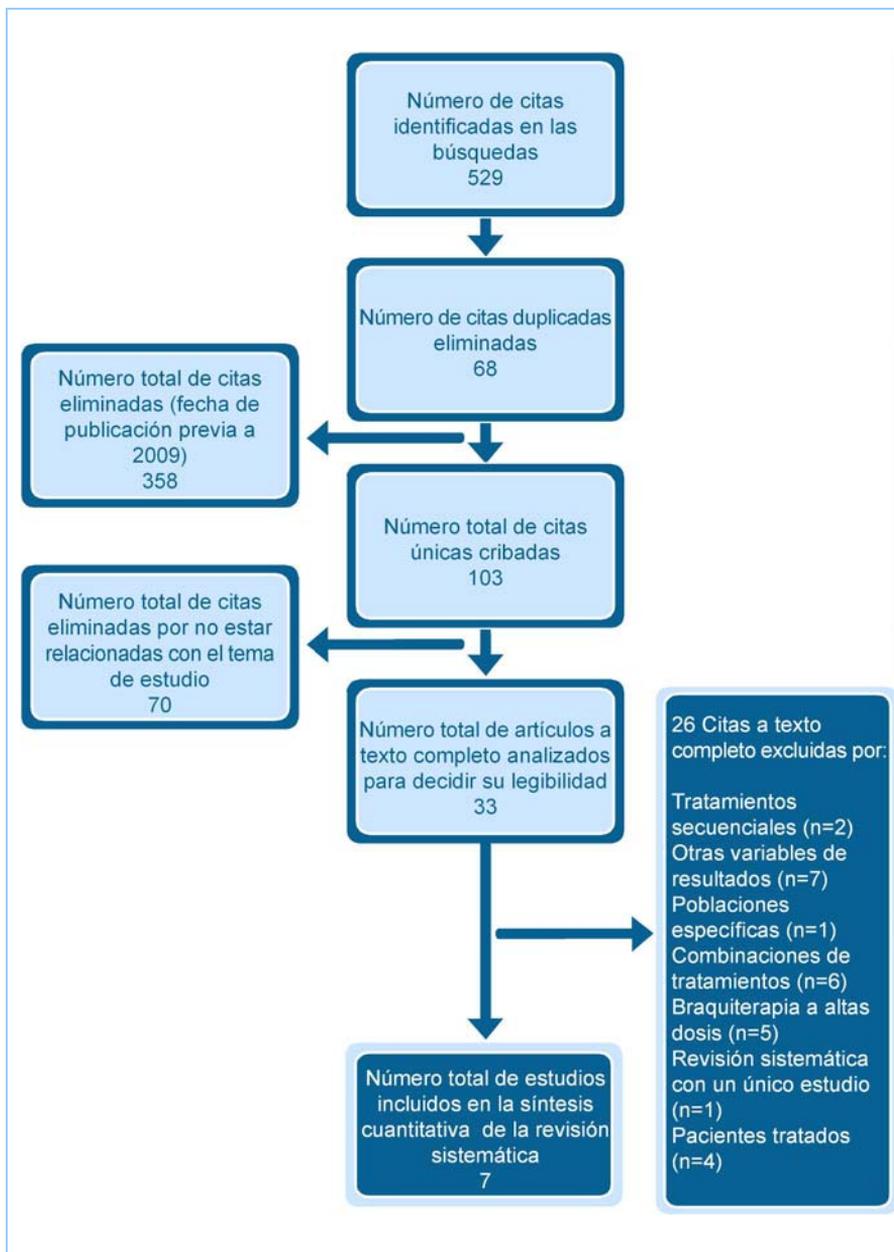
# Resultados

## Parte 1: Revisión sistemática sobre la comparación entre prostatectomía robotizada y braquiterapia prostática

### Resultados de la búsqueda

Como resultado de la búsqueda descrita, y tal y como se describe en el diagrama de flujo que muestra la Figura 1, se obtuvo un total de 529 referencias relacionadas con los resultados en salud derivados del empleo de la braquiterapia (n= 377) y la prostatectomía robotizada (n= 152) para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata, de los cuales 68 fueron duplicados. Entre las 461 referencias restantes, en base al título y al resumen, se identificaron tres revisiones sistemáticas, dos sobre los resultados perioperatorios y funcionales de la prostatectomía robotizada<sup>38,39</sup> y una sobre la efectividad y seguridad de la braquiterapia de baja tasa<sup>40</sup>, publicados en 2009 y 2011, respectivamente. Puesto que en estas revisiones sistemáticas se recogía la evidencia más relevante publicada, al menos, hasta el año 2009, el proceso de selección se aplicó a aquellos estudios publicados a partir de este año. Así, de las 103 referencias restantes, 70 fueron excluidas por no estar relacionadas directamente con el objeto de estudio de la presente revisión. De los 33 estudios potencialmente relevantes y obtenidos a texto completo, 26 cumplieron criterios de exclusión principalmente relacionados con la utilización de braquiterapia de alta tasa, el uso de terapias combinadas o secuenciales, o el empleo de poblaciones de estudio específicas (ancianos, pacientes en estadios neoplásicos específicos, etc). Los motivos de exclusión detallados de cada uno de los estudios excluidos se muestran en el Anexo 2. Finalmente, se consideró la inclusión en esta revisión de 7 estudios, cuatro estudios comparativos prospectivos y tres revisiones sistemáticas.

**Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA sobre la información a través de las diferentes fases de una revisión sistemática.**



## Estudios incluidos

Los siete estudios incluidos contenían información relevante para la presente revisión sobre los resultados en salud derivados del empleo de la braquiterapia (n=2) y/o la prostatectomía robotizada (n= 6). Un estudio analizó la comparación directa de ambos procedimientos, mientras que los restantes seis estudios analizaron los resultados de la braquiterapia (n=1) y la prostatectomía robotizada (n=5), bien de forma independiente o bien en comparación con otros procedimientos terapéuticos para el cáncer de próstata localizado, fundamentalmente con la prostatectomía retropúbica abierta. Las variables de resultado considerados en todos ellos incluían la función urinaria y sexual, así como la calidad de vida. En la Tabla 5 se muestra el tipo de comparación establecida, las variables de resultado utilizadas y el diseño de cada uno de los estudios incluidos.

**Tabla 5: Procedimientos, comparaciones, tipos de diseño y variables de resultado empleados por los estudios incluidos\***

Autor, año	Procedimiento analizado	Comparación	Variables de resultado utilizadas	Diseño del estudio
<b>Coelho, 2010<sup>38</sup></b>	Prostatectomía robotizada	Prostatectomía retropúbica vs Prostatectomía laparoscópica vs Prostatectomía robotizada	Continencia urinaria Potencia sexual Resultados perioperatorios	Revisión sistemática
<b>Di Pierro, 2011<sup>41</sup></b>	Prostatectomía robotizada	Prostatectomía retropúbica vs Prostatectomía robotizada	Resultados oncológicos Complicaciones perioperatorias Continencia urinaria Función eréctil	Estudio prospectivo
<b>Ficarra, 2009<sup>39</sup></b>	Prostatectomía robotizada	Prostatectomía retropúbica vs Prostatectomía laparoscópica vs Prostatectomía robotizada	Dolor posoperatorio Continencia urinaria Función eréctil Calidad de vida	Revisión sistemática
<b>Ficarra, 2009<sup>42</sup></b>	Prostatectomía robotizada	Prostatectomía retropúbica vs Prostatectomía robotizada	Pérdida sanguínea Duración operatoria Complicaciones Continencia urinaria Función eréctil Márgenes quirúrgicos	Estudio prospectivo

**Tabla 5: Procedimientos, comparaciones, tipos de diseño y variables de resultado empleados por los estudios incluidos\* (continuación)**

Autor, año	Procedimiento analizado	Comparación	Variables de resultado utilizadas	Diseño del estudio
<b>Krambeck, 2009<sup>43</sup></b>	Prostatectomía robotizada	Prostatectomía retropúbica vs Prostatectomía robotizada	Complicaciones perioperatorias Estancia hospitalaria Continencia urinaria Potencia sexual Supervivencia libre de enfermedad	Estudio prospectivo
<b>Malcolm, 2010<sup>44</sup></b>	Prostatectomía robotizada Braquiterapia	Prostatectomía robotizada vs braquiterapia (Directa)	Calidad de vida Función urinaria Función sexual Función intestinal	Revisión sistemática
<b>Peinemann, 2011<sup>40</sup></b>	Braquiterapia	No comparativo	Supervivencia Función sexual Función urinaria Función intestinal Calidad de vida	Revisión sistemática

\* En los estudios en los que se analizaron otro tipo de comparaciones distintas a las tratadas en este trabajo (prostatectomía robotizada vs braquiterapia), se extrajeron las variables de resultado derivadas únicamente de las técnicas sometidas a evaluación en el presente trabajo.

Se detectó una amplia variabilidad en cuanto al tipo de cuestionario utilizado por cada uno de los estudios incluidos. En dos de los estudios comparativos incluidos<sup>42,44</sup>, los cuestionarios utilizados para valorar la función urinaria fueron *International Consultation of Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence (ICIQ-UI)* y *University of California, Los Angeles-Prostate Cancer Index (UCLA-PCI)*, respectivamente. La función eréctil fue medida en uno<sup>42</sup> de los estudios incluidos mediante el cuestionario IIEF-5 y en otro<sup>44</sup> mediante el cuestionario UCLA-PCI. En el resto de estudios incluidos los cuestionarios utilizados para determinar la función urinaria y sexual no estaban validados o su procedencia y validación era desconocida<sup>41,43</sup>. Una<sup>40</sup> de las revisiones sistemáticas incluidas mostró gran heterogeneidad en cuanto al tipo de cuestionarios utilizados, siendo los más utilizados los cuestionarios UCLA-PCI, IIEF e IPSS. En las dos revisiones restantes<sup>38,39</sup> la mayoría de los estudios incluidos utilizaron cuestionarios no validados.

En la mayoría de los estudios comparativos, los datos se presentaron en función del número de eventos o tasas (n=6) determinados por definiciones explícitas sobre la continencia/incontinencia urinaria y la potencia/impotencia sexual a partir de las respuestas a los cuestionarios. El criterio utilizado como continencia urinaria fue uniforme en todos los estudios comparativos en relación a la ausencia de pérdidas de orina, aunque en uno de ellos<sup>43</sup> se consideraba también como continencia urinaria

el empleo de absorbentes únicamente por motivos de seguridad y en otro<sup>42</sup> la presencia de pérdidas de orina hasta un límite de una vez por semana. La potencia sexual fue considerada en dos<sup>41,43</sup> de los estudios comparativos como una función eréctil suficiente para mantener relaciones sexuales con o sin el empleo de inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (IPDE-5), mientras que en otro estudio<sup>42</sup> se utilizó una puntuación superior a 17 puntos en el cuestionario *Internacional Index of Erectile Function* (IIEF-5) para definir la potencia sexual. Tan sólo un estudio comparativo<sup>44</sup> presentó los resultados en forma de porcentajes medios con respecto a las puntuaciones obtenidas al inicio del estudio. En cuanto a las revisiones sistemáticas, hubo cierta heterogeneidad en relación a los estimadores de resultados utilizados. Una de las revisiones incluidas<sup>40</sup> empleó como estimador de los resultados el número de eventos o tasas, otra<sup>38</sup> lo hizo en forma de porcentaje medio de las puntuaciones obtenidas tras la autoevaluación de los pacientes con los cuestionarios, mientras que la revisión sistemática restante utilizó una combinación de ambos<sup>39</sup>.

El número total de pacientes sometidos a braquiterapia a baja tasa o prostatectomía robotizada incluidos en el presente trabajo fue de 64.214, de los cuales 13.405 pacientes fueron sometidos a prostatectomía robotizada y 50.809 pacientes recibieron braquiterapia a baja tasa. El número de pacientes que fueron sometidos a una de las dos intervenciones (braquiterapia/prostatectomía robotizada) dentro de un mismo estudio<sup>44</sup> fue de 569 (comparación directa).

## Características de la población

Las características de las poblaciones de estudio de los estudios comparativos incluidos se muestran en la Tabla 6. El tamaño muestral de los estudios comparativos osciló entre los 150 y los 1.129 pacientes con un tamaño medio de 592 pacientes. La edad media de los pacientes incluidos en los estudios comparativos fue de 62 años, oscilando entre los 59 y los 65 años. El nivel de PSA medio de las poblaciones de estudio de los estudios comparativos incluidos fue de 6,1 ng/ml, oscilando en un amplio margen (4,9-7,7). En la mayoría de los pacientes incluidos la puntuación Gleason en la biopsia prostática fue inferior a 7 puntos y el estadio clínico T1 fue el más frecuente en las poblaciones de estudio incluidas alcanzando el 70% de los pacientes incluidos. El estadio anatomopatológico más frecuente fue el inferior al T2, alcanzando el 81,3% de los pacientes en los que se registró esta variable. Ninguno de los estudios comparativos informó sobre el tamaño prostático o la comorbilidad de las poblaciones de estudio.

**Tabla 6: Características de las poblaciones de estudio de los estudios comparativos incluidos\***

	Ficarra, 2009	Krambeck, 2009	Malcolm, 2010	Di Pierro, 2011
Número de pacientes sometidos a PR o braquiterapia	103 (PR <sup>§</sup> )	294 (PR <sup>§</sup> )	447 (PR <sup>§</sup> ) 122 (BT <sup>*</sup> )	75 (PR <sup>§</sup> )
Edad (años)	63 (57-69)	61 (38-76)	62 (59-66)	62.8 (58,4-67,0)
Nivel de PSA total inicial (ng/ml)	6,4 (4,6-9)	4,9 (0,5-33,5)	5,6 (3,9-8,2)	7,7 (5,6-12,1)
<b>Puntuación Gleason en biopsia</b>				
6-7	89 (86,4%)	284 (96,6%)	539 (94,5%)	63 (84%)
8-10	8 (13,6%)	10 (3,4%)	30 (5,5%)	12 (16%)
<b>Estadio clínico</b>				
T1	77 (75%)	214 (72,8%)	438 (76,9%)	NR <sup>§</sup>
T2	26 (25%)	79 (26,9%)	119 (23,1%)	NR <sup>§</sup>
<b>Estadio anatomopatológico</b>				
T2 o inferior	60 (58%)	264 (90,1%)	NR <sup>§</sup>	60 (80%)
T3 o superior	43 (42%)	29 (9,9%)	NR <sup>§</sup>	15 (20%)

\*Entre paréntesis aparecen los porcentajes con respecto al número de pacientes totales incluidos en cada estudio.

§NR: No registrado.

§PR: Prostatectomía robotizada.

\* BT: Braquiterapia prostática

Tan sólo una<sup>40</sup> de las tres revisiones sistemáticas incluidas proporcionaron datos sobre las poblaciones de estudio de los estudios que analizaban. La mayoría de los grupos de estudio considerados en dicha revisión se encontraban en estadios T1 y T2 de la clasificación TNM, mientras que sólo algunos informaron sobre pacientes en estadios T3 o T4. Aunque la mayoría de los pacientes tuvieron una puntuación Gleason menor de 7 y un nivel de PSA menor de 10 ng/ml, la mayoría de los estudios incluyeron también una proporción considerable (sobre un 20-30%) de pacientes con un nivel de PSA mayor o igual a 10 ng/ml. El tamaño prostático y la comorbilidad se informó únicamente en algunos estudios. El empleo de tratamiento neoadyuvante o adyuvante con terapia de deprivación androgénica fue diferente entre los pacientes incluidos.

El seguimiento de los pacientes en los estudios comparativos incluidos se llevó a cabo desde antes de la intervención terapéutica hasta los doce meses posteriores, incluyendo intervalos de tres meses en dos de los estudios<sup>43,44</sup> y prolongándose hasta los 36 meses en uno de ellos<sup>44</sup>. La mediana de seguimiento para los pacientes sometidos a braquiterapia incluidos en la única revisión sistemática que proporcionó datos sobre el seguimiento<sup>40</sup>, osciló entre los 12 y los 79 meses.

## Calidad metodológica

Los siete estudios incluidos fueron sometidos a lectura crítica y posterior evaluación según las guías descritas en el Manual Cochrane para la Revisión Sistemática de Intervenciones y recogidas en el *software* RevMan 5.1.2. Los resultados de dicha evaluación y las deficiencias halladas según estos criterios para cada uno de los estudios incluidos se recogen en el Anexo 3.

Los aspectos metodológicos más deficitarios de los estudios comparativos incluidos detectados tras la evaluación de la calidad fueron el cegamiento del personal investigador durante la recogida e interpretación de los resultados, la duración del periodo de seguimiento, la realización de un análisis con intención de tratar y el tipo de asignación de los grupos de estudio. La inclusión de los participantes en estos cuatro estudios comparativos se realizó en función de que la indicación de tratamiento por cáncer de próstata localizado tuviera lugar dentro un intervalo de tiempo determinado, por lo que se consideró un bajo de riesgo de sesgo en cuanto a la posible aparición de un sesgo de selección. Aunque dos estudios<sup>41,43</sup> llevaron a cabo una asignación de forma consecutiva de los participantes a cada uno de los grupos de estudio, tan sólo un estudio<sup>41</sup> fue considerado de riesgo de sesgo bajo para este ítem, ya que uno de los grupos de estudio se basó en el empleo de series retrospectivas no seleccionadas de forma consecutiva. Para el resto de estudios comparativos incluidos se consideró un riesgo alto de sesgo en cuanto a la asignación de los participantes a los grupos de estudio. Aunque el riesgo de sesgo en cuanto a la existencia de cegamiento para los profesionales y participantes sobre el grupo de tratamiento al que pertenecía cada paciente se consideró bajo en todos los estudios comparativos incluidos, la existencia de cegamiento durante la recogida e interpretación de los resultados quedó indeterminada en todos y cada uno de los estudios comparativos incluidos, por lo que el riesgo de aparición de sesgos de realización durante la realización de los mismos se consideró alto. El riesgo de sesgo con relación al tiempo de seguimiento de los participantes en el estudio se consideró bajo tan sólo en un estudio<sup>44</sup> en el que el seguimiento fue superior a los tres años. En el resto de estudios comparativos incluidos esta variable se evaluó como de riesgo de sesgo alto. El riesgo de aparición de un sesgo de atrición fue bajo en dos de los estudios<sup>41,44</sup>, considerándose alto para el resto de estudios. Tres estudios<sup>41,43</sup> obtuvieron un nivel de riesgo de sesgo alto en cuanto a la realización de un análisis con intención de tratar y sólo un estudio<sup>44</sup> tuvo un riesgo de sesgo bajo por el tipo de análisis de resultados utilizado. El nivel de riesgo de sesgo en relación con la información de forma selectiva de los resultados obtenidos fue bajo para todos los estudios comparativos incluidos.

La evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas incluidas reveló un bajo nivel de riesgo de sesgo en cuanto a la definición clara del tema de estudio para todas ellas. La principal limitación metodológica en este tipo de estudios incluidos fue la presentación no lo suficientemente clara de los resultados. El nivel de riesgo de sesgo en relación al desarrollo de la estrategia de búsqueda de estudios pertinentes desarrollada por las revisiones incluidas resultó bajo para dos de ellas<sup>39,40</sup> y alto para la restante<sup>38</sup>. La valoración de la inclusión de estudios importantes y pertinentes mostró un riesgo alto de sesgo en dos de las revisiones sistemáticas incluidas<sup>38,39</sup> mientras que el riesgo de cometer sesgos fue bajo para una de las revisiones<sup>40</sup>. Tan sólo una revisión entre las incluidas<sup>40</sup> realizó una valoración de la calidad de los estudios que incluía, mientras que el riesgo de sesgo del resto de revisiones fue alto en relación a este tema. La probabilidad de la existencia de sesgos derivados de la combinación de resultados obtenidos fue alta para dos de las revisiones<sup>38,39</sup> y baja para la restante. Todas las revisiones se consideraron de riesgo de bajo de sesgo en relación con la exposición de los resultados obtenidos. El riesgo de sesgo derivado de la precisión con la que se mostraron los resultados fue bajo tan sólo en una de las revisiones incluidas<sup>40</sup>, mientras que resultó elevado en dos<sup>38,39</sup>.

## Características y calidad metodológica de los procedimientos terapéuticos a evaluar (prostatectomía robotizada y braquiterapia)

La braquiterapia a baja tasa se desarrolló principalmente utilizando como radioisótopo el I<sup>125</sup>, aunque en algunos de los estudios incluidos en la revisión sistemática que abordaba este procedimiento<sup>40</sup> el isótopo utilizado fue el Pd<sup>103</sup>. No se proporcionó mayor información (dosificación, número de semillas...) acerca de este tipo de procedimiento evaluado.

Los profesionales encargados de la realización de la prostatectomía robotizada en los estudios comparativos fueron cirujanos con experiencia en este tipo de abordaje quirúrgico, a excepción de un estudio<sup>43</sup> en el que no se informó al respecto. El tipo de sistema tecnológico empleado en dos de los estudios comparativos<sup>42,43</sup> fue un robot de tres brazos da Vinci *Intuitive Surgical, Inc. Sunnyvale, CA, USA*, mientras que en el resto de los estudios este aspecto no estuvo lo suficientemente descrito. Se llevó a cabo la preservación de los paquetes neurovasculares en tres de los estudios comparativos incluidos y no se proporcionaron datos suficientes relacionados con este aspecto en el estudio restante<sup>43</sup>.

## Resultados sobre calidad de vida

Un total de 64.214 pacientes fueron sometidos a prostatectomía robotizada o braquiterapia prostática con el objetivo de tratar el cáncer de próstata que padecían. A continuación se presentan los resultados para cada uno de los variables de resultados consideradas, expresados en función del número de eventos y los valores obtenidos como puntuación media en los cuestionarios utilizados.

### Calidad de vida global

Dos de las revisiones sistemáticas incluidas compararon el impacto de la prostatectomía robotizada<sup>39</sup> y la braquiterapia<sup>40</sup> sobre la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con cáncer de próstata localizado, frente a otros tipos de tratamientos. La utilización de diferentes estimadores de resultados, diferentes tiempos de seguimiento y el empleo de distintos cuestionarios imposibilitó la elaboración de un análisis cuantitativo que comparara los resultados de la prostatectomía robotizada y la braquiterapia prostática.

Los resultados obtenidos por la prostatectomía robotizada fueron analizados en una revisión sistemática desarrollada por Ficarra y colaboradores<sup>39</sup> publicada en 2009. En ella, un único estudio prospectivo no aleatorizado evaluó a corto plazo las puntuaciones al Formulario de seguimiento agudo de salud física y mental (SF-12) de calidad de vida relacionado con la salud de pacientes sometidos a prostatectomía retropúbica abierta y prostatectomía radical robotizada para el tratamiento de cáncer de próstata (n=42). El seguimiento de los pacientes se hizo de forma preoperatoria y semanal durante las primeras seis semanas postoperatorias. El estudio concluyó que las puntuaciones pertenecientes al grupo de estudio sometido a prostatectomía robotizada radical obtuvieron mejores puntuaciones en el apartado físico del cuestionario SF-12 ( $p < 0,01$  en la 3ª, 4ª y 5ª semana de seguimiento) durante todo el periodo de estudio, aunque no fueron estadísticamente significativas. Además se observó una recuperación más rápida a las puntuaciones iniciales previas a la intervención.

El estudio que analizó el impacto de la braquiterapia prostática sobre la calidad de vida de pacientes con cáncer de próstata fue una revisión sistemática publicada en 2011<sup>40</sup>. En ella, únicamente se encontraron dos estudios en los que los efectos de la prostatectomía robotizada fueron contrastables. En un estudio la puntuación media al año de seguimiento fue de 59 puntos (cuestionario SF-36), y en otro estudio, en el que la calidad de vida se evaluó con el cuestionario *Quality of life questionnaire C30* (QLQ-C30), la puntuación media al año de seguimiento obtuvo valores de -3,6 puntos, ambos para la calidad de vida en relación a la salud global.

En esta revisión sistemática no se hallaron diferencias significativas entre los grupos de estudio.

### Calidad de vida: Función urinaria

Todos los estudios incluidos analizaron el impacto de la prostatectomía robotizada y/o la braquiterapia sobre la calidad de vida relacionada con la función urinaria, bien expresados como medias de puntuaciones obtenidas a distintos cuestionarios utilizados, o bien como el número de eventos respecto a la variable dicotómica continencia/incontinencia.

Tan sólo un estudio<sup>44</sup> entre los incluidos en la presente revisión comparó de forma directa y prospectiva las puntuaciones medias en calidad de vida relacionadas con la función urinaria obtenidas por grupos de estudio sometidos a prostatectomía robotizada frente a braquiterapia prostática (n=569). Los resultados mostraron que el grupo de pacientes tratados con braquiterapia logró puntuaciones significativamente mejores que las obtenidas por el grupo de pacientes sometidos a prostatectomía robotizada para el dominio sobre función urinaria del cuestionario de calidad de vida UCLA-PCI (78, 92, 94, 90, 90, 90, 90, 88 vs 71, 69, 74, 74, 76, 75, 78,  $p<0,001$  a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses de seguimiento).

El resto de estudios comparativos analizaron la calidad de vida asociada a la función urinaria derivada de la prostatectomía robotizada frente a la derivada de la prostatectomía radical abierta. Uno de ellos<sup>43</sup>, publicado en 2009, mostró un porcentaje de pacientes con continencia urinaria del 91,8% (269/294) a los 12 meses para los pacientes que fueron sometidos a prostatectomía robotizada. El porcentaje de continencia alcanzado al año en otro estudio comparativo publicado en 2009<sup>42</sup> fue del 69% (71/103) para el grupo de estudio tratado con la prostatectomía robotizada. El estudio comparativo más reciente incluido<sup>41</sup> demostró una tasa de continencia al año de seguimiento del 89% (40/45) en el grupo de estudio sometido a prostatectomía robotizada. El análisis de la media ponderada de las tasas de continencia a los doce meses para la prostatectomía robotizada en estos estudios alcanzó un valor del 86,6% (n=380).

Dos de las revisiones sistemáticas incluidas analizaron la función urinaria en pacientes sometidos a prostatectomía robotizada. Según la revisión elaborada por Ficarra *et al.* en 2009<sup>39</sup>, las tasas de continencia urinaria para los pacientes tratados con prostatectomía robotizada variaron en un rango entre el 84% y el 97%. El cálculo de la media ponderada de las tasas mostradas para cada uno de los estudios reveló un valor para la continencia urinaria al año de seguimiento de los pacientes sometidos a prostatectomía robotizada del 83,4% (n=19.453). El tiempo medio de recuperación de la continencia urinaria fue más corto en el grupo

de estudio sometido a prostatectomía robotizada, sin embargo no se pudo desarrollar el análisis cuantitativo porque los dos estudios susceptibles de análisis proporcionaron los datos en formatos muy diferentes. Ningún estudio de los incluidos en esta revisión pudo demostrar alguna diferencia significativa en las tasas de continencia postoperatorias a los seis meses de seguimiento. La media ponderada de continencia urinaria a los doce meses de seguimiento publicada por Coelho en 2010<sup>38</sup> para la prostatectomía robotizada fue del 92% (n=2.888), aunque la heterogenicidad de los estudios incluidos fue alta. El análisis de la tasa ponderada de la continencia urinaria al año de seguimiento considerando los estudios prospectivos en pacientes sometidos a prostatectomía robotizada fue de 84,5% (n= 22.721).

Tan sólo una revisión<sup>40</sup> analizó el dominio de la función urinaria de la calidad de vida de los pacientes sometidos a braquiterapia en comparación con un grupo de pacientes sometidos a prostatectomía radical abierta. En ella se concluyó que la braquiterapia prostática obtuvo mejores puntuaciones de función urinaria y número de pacientes con incontinencia urinaria que su comparador, aunque no se presentaron los valores derivados de un análisis cuantitativo que sintetizara dichos datos. El único estudio incluido en dicha revisión que analizó el número de pacientes con continencia urinaria al año de seguimiento fue del 88% (n=94) de los pacientes incluidos en el grupo de estudio sometido a braquiterapia prostática.

El análisis realizado sobre la diferencia entre las tasas ponderadas de continencia urinaria obtenidas por ambos procedimientos resultó estadísticamente significativo a favor de la braquiterapia (3,5%; IC de 95%: 2,568 a 4,432; p<0,001). En la Tabla 7 se muestran los resultados obtenidos por los estudios que utilizaron la tasa de continencia urinaria como variable de resultado.

**Tabla 7: Porcentaje de pacientes con continencia urinaria tras ser sometidos a prostatectomía robotizada o braquiterapia en los estudios incluidos**

	Prostatectomía robotizada	Braquiterapia	Significación estadística
Krambeck, 2009 <sup>43</sup>	91,8%	-	-
Ficarra, 2009 <sup>42</sup>	69,0 %	-	-
Di Pierro, 2011 <sup>41</sup>	89,0%	-	-
Ficarra, 2009 <sup>39</sup>	83,4%	-	-
Coelho, 2010 <sup>38</sup>	92,0%	-	-
Peinemann, 2011 <sup>40</sup>	-	88%	-
<b>Medias ponderadas</b>	84,5%	88%	p<0,001

## Calidad de vida: Función sexual

Todos los estudios incluidos analizaron el impacto de la prostatectomía robotizada y/o la braquiterapia sobre la calidad de vida relacionada con la función o potencia sexual, bien expresados como medias de puntuaciones obtenidas en los distintos cuestionarios utilizados, o bien como el número de eventos respecto a la variable dicotómica potencia/impotencia.

Tan sólo un estudio<sup>44</sup> comparó de forma directa y prospectiva las puntuaciones medias en calidad de vida relacionadas con la función o potencia sexual obtenidas por grupos de estudio sometidos a prostatectomía robotizada frente braquiterapia prostática (n=569). Los resultados mostraron que la braquiterapia obtuvo mejores puntuaciones en el cuestionario de calidad de vida sobre función sexual que el comparador (66, 77, 71, 68, 74, 67, 73 vs 28, 33, 40, 42, 45, 41, 46; p<0,001). Además, las tasas globales de retorno a la puntuación de referencia de la función sexual fueron bajas (menores de un 25%) excepto en los pacientes que fueron sometidos a braquiterapia (aproximadamente un 60%; p<0,001). La función sexual fue la variable de resultado que se vio más afectada entre todas las estudiadas (función urinaria y función intestinal).

El resto de estudios comparativos analizaron la calidad de vida asociada a la función sexual de grupos de pacientes sometidos a prostatectomía robotizada y grupos de pacientes que sufrieron prostatectomía radical abierta. El estudio llevado a cabo por Krambeck<sup>43</sup>, mostró una tasa de potencia sexual después del transcurso de un año de la prostatectomía robotizada del 70% (205/294). La tasa de potencia sexual mostrada por Ficarra *et al.* al año<sup>42</sup> fue del 81% (64/103, considerando únicamente los pacientes en los que se realizó preservación del paquete neurovascular) para el grupo de estudio tratado con la prostatectomía robotizada. El estudio elaborado por Di Pierro<sup>41</sup> demostró una tasa de potencia sexual al año de seguimiento del 55% (12/22) en el grupo de estudio sometido a prostatectomía robotizada. El análisis de la diferencia entre las tasas ponderadas para la potencia sexual a los doce meses de seguimiento para la prostatectomía robotizada considerando los estudios comparativos incluidos fue del 71,93% (n=281).

Dos de las revisiones sistemáticas incluidas analizaron la función sexual de pacientes sometidos a prostatectomía robotizada. Según la revisión elaborada por Ficarra *et al.* en 2009<sup>39</sup>, las tasas de potencia sexual para los pacientes tratados con prostatectomía robotizada variaron en un rango entre el 70 y el 80%. El cálculo de la media ponderada de las tasas mostradas para cada uno de los estudios reveló un valor para la continencia urinaria al año de seguimiento de los pacientes sometidos a prostatectomía robotizada del 50,4% (n=15.404). A los tres meses de la cirugía sólo un estudio encontró una tendencia no significativa a favor de

esta intervención. La media ponderada de potencia sexual eréctil a los doce meses de seguimiento publicada por Coelho en 2010<sup>38</sup> para la prostatectomía robotizada fue del 70,7% (n=2.631). La tasa ponderada de la potencia sexual considerando los estudios prospectivos que no incluyeron comparación directa para el año de seguimiento en pacientes sometidos a prostatectomía robotizada fue de 57,19% (n=18.573).

Tan sólo una revisión analizó el dominio de la función sexual de la calidad de vida de los pacientes sometidos a braquiterapia en comparación con un grupo de pacientes sometidos a prostatectomía radical abierta. En ella se concluyó que la braquiterapia prostática obtuvo mejores puntuaciones en cuanto a función sexual que su comparador, aunque no se presentaron los valores derivados de un análisis cuantitativo que sintetizara dichos datos. El único estudio incluido en esta revisión que analizó el número de pacientes con potencia sexual al año de seguimiento fue del 78% (n=89) de los pacientes incluidos en el grupo de estudio sometido a braquiterapia prostática.

El análisis de la diferencia entre las tasas ponderadas de pacientes que mantenían su potencia sexual en el año de seguimiento posterior a la intervención resultó estadísticamente significativa a favor de la braquiterapia (20,9; 95% de IC: 18,547 a 23,253; p<0,001). En la Tabla 8 se muestran los resultados obtenidos por los estudios que utilizaron la tasa de continencia urinaria como variable de resultado.

**Tabla 8: Porcentaje de pacientes con potencia sexual mantenida tras ser sometidos a prostatectomía robotizada o braquiterapia en los estudios incluidos**

	Prostatectomía robotizada	Braquiterapia	Significación estadística
Krambeck, 2009 <sup>43</sup>	70,0%	-	-
Ficarra, 2009 <sup>42</sup>	81,0%*	-	-
Di Pierro, 2011 <sup>41</sup>	55,0%	-	-
Ficarra, 2009 <sup>39</sup>	50,4%	-	-
Coelho, 2010 <sup>38</sup>	70,7%	-	-
Peinemann, 2011 <sup>40</sup>	-	78,0%	-
<b>Medias ponderadas</b>	57,1%	78,0%	p<0,001

\* Se consideraron únicamente los pacientes en los que se realizó preservación del paquete neurovascular.

## Calidad de vida: Función intestinal

Únicamente dos estudios<sup>40,44</sup> analizaron esta variable de resultado en las poblaciones de estudio sometidas a prostatectomía robotizada y/o a braquiterapia prostática.

Malcolm y colaboradores mostraron que el impacto de ambos tratamientos tuvo un menor efecto sobre esta variable de resultado en comparación con la función urinaria o sexual y una recuperación de las puntuaciones iniciales cercana al 100% durante el seguimiento para ambos tratamientos. Además, se observó una ligera desventaja en la función intestinal para la braquiterapia y una ligera ventaja para esta variable de resultado en el grupo sometido a prostatectomía robotizada en las puntuaciones registradas durante el seguimiento a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses de seguimiento, aunque ninguna de las diferencias detectadas fue significativa (84, 96, 101, 103, 106, 110, 109, 107 vs 88, 101, 102, 103, 103, 101, 102, 102;  $p=0,02, 0,02, 0,86, 0,13, 0,77, 0,20, 0,27, 0,52$ ; respectivamente).

La tasa media de puntuaciones al cuestionario UCLA-PCI sobre la función intestinal del grupo de pacientes con cáncer de próstata sometidos a braquiterapia, según el estudio elaborado por Peinemann, fue de 93,5 puntos a los doce meses de seguimiento en los estudios que compararon pacientes sometidos a braquiterapia frente a prostatectomía radical abierta.

## Resultados sobre variables secundarias

### Supervivencia global

Tan sólo un estudio<sup>40</sup> analizó la supervivencia global de pacientes sometidos a braquiterapia prostática. Un estudio no aleatorizado mostró una mejora en la mortalidad global (Hazard Ratio: 0,4; 95% de IC: 0,32-0,52;  $p<0,0001$ ) para la monoterapia de la enfermedad localizada en el grupo sometido a la braquiterapia prostática a baja tasa comparado con el grupo de pacientes no tratados durante un seguimiento de 7 años.

Ninguno de los estudios incluidos analizó el impacto de la prostatectomía robotizada sobre la supervivencia global.

### Complicaciones derivadas de los procedimientos

Seis estudios analizaron la tasa global de complicaciones, cinco<sup>38,39,41-43</sup> estudios para la prostatectomía robotizada y uno<sup>40</sup> de ellos para la braquiterapia prostática a baja tasa. Ninguno de estos estudios estableció una comparación directa entre la tasa de complicaciones derivadas de ambas técnicas. Las complicaciones fueron clasificadas siguiendo el sistema Clavien<sup>45</sup> en dos de los estudios incluidos<sup>41,42</sup>.

La incidencia de complicaciones perioperatorias tras la prostatectomía robotizada radical fue del 8% en el estudio llevado a cabo por Krambeck<sup>43</sup> y colaboradores en 2009, siendo las complicaciones más frecuentes la hemorragia, la retención urinaria, las hernias abdominales y el íleo paralítico. La tasa de complicaciones globales derivadas de la prostatectomía robotizada según el estudio elaborado por Ficarra<sup>42</sup> obtuvo valores del 10% (10/97)

y las complicaciones perioperatorias detectadas como más frecuentes fueron el sangrado posquirúrgico, el íleo paralítico y las lesiones colorrectales. Más elevada fue esta tasa de complicaciones para el estudio desarrollado por Di Pierro<sup>41</sup>, en el que se mostraron valores del 40% y donde las complicaciones más frecuentes derivadas de la prostatectomía robotizada fueron el enrojecimiento dérmico por presión (16/75) y el linfocele (4/75). Coelho<sup>38</sup> y colaboradores observaron una tasa ponderada de complicaciones perioperatorias del 10,3%. En la revisión sistemática desarrollada por Peinneman<sup>40</sup> las principales complicaciones en los estudios incluidos fueron la toxicidad gastrointestinal y urogenital, la incontinencia e irritación urinaria y la necesidad de sondaje vesical, aunque la tasa de eventos ponderada de los estudios incluidos no fue analizada.

## Parte 2: Estudio de series de casos sobre la comparación entre prostatectomía robotizada y braquiterapia prostática.

La distribución de los de los 93 pacientes con cáncer de próstata localizado que participaron en este estudio sobre calidad de vida en relación al cáncer de próstata localizado, se distribuyeron en dos grupos de estudio de forma que: 51 pacientes fueron sometidos a braquiterapia prostática y 42 pacientes sometidos a prostatectomía radical asistida por robot (da Vinci). Los resultados de calidad de vida presentados en esta monografía provienen de la muestra completa de estos 93 pacientes para los que a 22 de Diciembre de 2011 se había cumplido el año de seguimiento desde el inicio del tratamiento.g

**Figura 2. Diagrama de flujo de pacientes reclutados en el estudio sobre calidad de vida en relación al tipo de tratamiento del cáncer de próstata localizado**



## Características de los pacientes al inicio del estudio

El análisis de las características basales de la población de estudio de forma independiente para cada rama de tratamiento, reveló los resultados que se describen a continuación. En la Tabla 9 se muestran las características clínicas basales de los pacientes del estudio según el tipo de tratamiento al que fueron sometidos.

**Tabla 9: Características clínicas basales de los pacientes incluidos en el estudio según grupo de tratamiento y al año de seguimiento posterior al tratamiento**

	Braquiterapia prostática (n=51)	Prostatectomía robotizada (n=42)	Significación estadística
Edad media (años)	63,27	60,22	0,025
PSA (ng/ml)	6,38	6,36	No
Gleason (biopsia primaria)	3,00	3,12	0,010
Porcentaje de cilindros (biopsia primaria)	40,06	27,48	No
Volumen prostático (biopsia primaria)	31,97	39,13	0,003
Índice de Charlson	2,65	2,17	0,002
Flujo máximo preoperatorio (ml/s)	22,90	18,52	0,020
<b>Estadio clínico T</b>			
T0-T1c	86,27%	73,81%	No
T2a	11,76%	23,81%	-
T2b	1,96%	2,38%	-

PSA: Antígeno prostático específico.

En relación a la comparación entre ambos grupos de estudio, existen diferencias estadísticamente significativas entre los 42 pacientes tratados con prostatectomía radical y los 51 pacientes tratados con braquiterapia prostática, en ambos casos al inicio del estudio, en cuatro de las variables incluidas en la Tabla 9. De forma concreta, el análisis de las diferencias basales entre ambos grupos de estudio muestra que la edad fue significativamente diferente en cada grupo, ya que los pacientes tratados con prostatectomía robotizada eran los más jóvenes con una media de edad de 60,22 años, frente a una edad media de 63,27 años en el grupo sometido a braquiterapia prostática ( $p=0,025$ ). Los pacientes tratados con braquiterapia prostática presentaron una media de PSA de 6,38, sin diferencias significativas con el grupo de estudio sometido a prostatectomía robotizada, aunque la puntuación media a la escala

Gleason presentó diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio (3,0 vs. 3,12;  $p=0,010$ ; respectivamente). Aunque no se detectaron diferencias significativas en cuanto al número de porcentaje de cilindros prostáticos afectados, el volumen medio prostático de los pacientes sometidos a braquiterapia resultó significativamente menor que el de los pacientes sometidos a prostatectomía prostática. Tampoco se detectaron diferencias significativas en cuanto al índice de morbilidad de Charlson entre ambos grupos de estudio. El valor medio del flujo máximo preoperatorio fue significativamente inferior en el grupo de estudio que fue sometido a la prostatectomía robotizada frente al sometido a la braquiterapia prostática (22,90 vs 18,52;  $p=0,020$ ). El grupo de pacientes que recibieron braquiterapia prostática presentó un porcentaje de pacientes con estadio clínico al inicio del estudio entre T0 y T1c muy elevado (86,27%) y mayor que el porcentaje de pacientes con este estadio en el grupo de estudio sometido a prostatectomía robotizada (73,8%), aunque estas diferencias no fueron significativas. El porcentaje de pacientes en estadios T2a y T2b fue muy bajo en ambos grupos de estudio, lo que limitó la realización del análisis de las diferencias.

En el grupo de estudio sometido a braquiterapia, la dosis media utilizada fue de 145 grays (Gy) con una actividad de Tasa de Kerma Normal o de Referencia en Aire (TKRA) media de 0,54 y 0,43 mCi. El número medio de semillas implantadas en este grupo de estudio fue de 55,78.

La Tabla 10 muestra las puntuaciones basales (pre-tratamiento) de los cuestionarios de calidad de vida, genéricos y específicos, en los pacientes del estudio según grupo de tratamiento. Respecto a la comparación entre los dos grupos de tratamiento, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación a las puntuaciones basales de los cuatro cuestionarios considerados en este estudio.

<b>Tabla 10. Puntuaciones de calidad de vida basales en los dos grupos de estudio</b>				
	<b>Braquiterapia prostática (n=51)</b>	<b>Prostatectomía robotizada (n=42)</b>	<b>DE</b>	<b>Significación estadística</b>
<b>Cuestionarios</b>				
<b>IPSS</b>	7,61	8,39	1,70	No
<b>IIEF</b>	14,15	17,68	2,65	No
<b>ICIQ</b>	2,52	3,50	1,61	No
<b>SF-36</b>	90,3	78,1	-	No

DE: Desviación estándar.

## Resultados sobre sintomatología prostática y calidad de vida

Para los cuestionarios que midieron sintomatología prostática (IPSS, IIEF e ICIQ) los datos de seguimiento de los pacientes a los tres y a los doce meses fue incompleto, no disponiéndose de datos en más de la mitad de los pacientes. En general, y tal y como se muestra en la Tabla 11, no se hallaron diferencias importantes entre cada rama de tratamiento en relación a la evaluación de los cuestionarios de los pacientes incluidos en cada grupo de estudio, tanto antes de la intervención como a lo largo del año de seguimiento. No se detectaron diferencias significativas en la calidad de vida medida con el sumatorio de los cuestionarios IPSS e IIEF entre ambos grupos de tratamiento en IPSS, a excepción de las puntuaciones al cuestionario ICIQ cuyo análisis puso de manifiesto la existencia de diferencias significativas a favor del grupo de la braquiterapia prostática ( $F=10,92$ ;  $p=0,002$ ), aunque no se encontraron diferencias significativas para cada una de las visitas efectuadas durante el seguimiento.

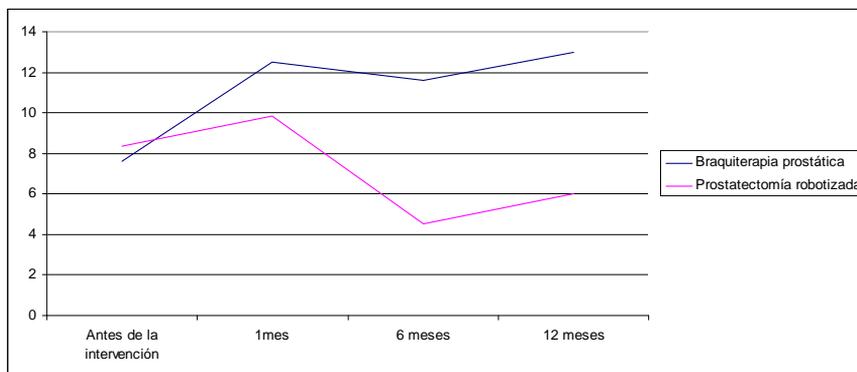
**Tabla 11. Comparación de las puntuaciones de calidad de vida para el cuestionario IPSS en los distintos cortes de seguimiento**

	Braquiterapia prostática	Prostatectomía robotizada	Valor p	n
<b>Antes de la intervención</b>	7,60	8,38	0,64	59
<b>1 mes</b>	12,53	9,85	0,27	53
<b>6 meses</b>	11,61	4,50	0,03*	26
<b>12 meses</b>	13,00	6,00	0,15	11

\* Diferencias significativas.

En general, y tal y como se muestra en la Figura 3 para el cuestionario IPSS en todos los cortes de seguimiento las puntuaciones no mostraron síntomas urinarios graves, oscilando entre los 4 y los 14 puntos. Tanto para la prostatectomía robotizada como para la braquiterapia prostática la sintomatología medida con esta escala empeoró al mes posterior a la intervención mientras que sufrió una mejora a los tres y doce meses del seguimiento, si bien esta mejora fue más pronunciada de significativa en el grupo sometido a prostatectomía robotizada a los seis meses de seguimiento ( $p=0,03$ ).

**Figura 3. Puntuaciones al cuestionario IPSS durante el seguimiento de pacientes sometidos a braquiterapia prostática y prostatectomía robotizada**

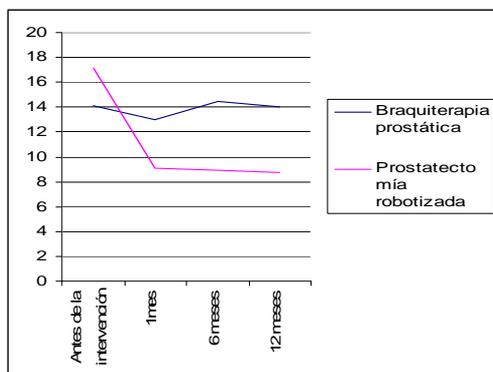


De forma similar, para el cuestionario IIEF y tal y como se muestra en la Tabla 12 y en la Figura 4, el sumatorio global mejoró durante el primer mes de seguimiento de forma más marcada para los pacientes sometidos a prostatectomía robotizada y esta mejoría se mantuvo a lo largo del seguimiento, aunque no se detectaron diferencias significativas entre ambos procedimientos.

**Tabla 12. Comparación de las puntuaciones de calidad de vida para el cuestionario IIEF en los distintos cortes de seguimiento**

	Braquiterapia prostática	Prostatectomía robotizada	Valor p	n
Antes de la intervención	14,15	17,18	0,19	59
1 mes	12,96	9,09	0,09	53
6 meses	14,50	8,96	0,08	26
12 meses	14,00	8,75	0,36	11

**Figura 4. Puntuaciones al cuestionario IIEF durante el seguimiento de pacientes sometidos a braquiterapia prostática y prostatectomía robotizada**

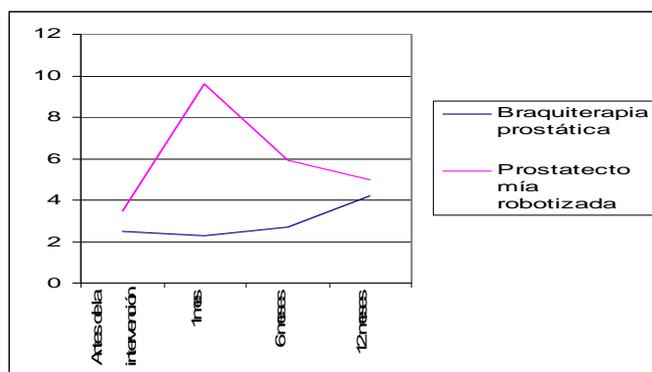


La sintomatología prostática medida mediante cuestionario ICIQ, empeoró en los pacientes sometidos a prostatectomía robotizada en el mes posterior a la intervención, y una mejoría progresiva a partir de este momento y hasta los 12 meses posteriores a la cirugía (Tabla 13 y Figura 5). En cambio, las puntuaciones a esta escala de los pacientes sometidos a braquiterapia prostática se mantuvieron constantes hasta los seis meses de seguimiento para sufrir después un empeoramiento marcado hasta el año de seguimiento. No se observaron diferencias significativas entre ambas intervenciones en ningún corte del seguimiento.

**Tabla 13. Comparación de las puntuaciones de calidad de vida para el cuestionario ICIQ en los distintos cortes de seguimiento**

	Braquiterapia prostática	Prostatectomía robotizada	Valor p	n
Antes de la intervención	2,5	3,5	0,54	43
1 mes	2,3	9,6	0,00	52
6 meses	2,7	5,9	0,24	32
12 meses	4,2	5,0	0,80	11

**Figura 5. Evolución de puntuaciones para el cuestionario ICIQ para pacientes sometidos a braquiterapia prostática y prostatectomía robotizada según grupo de tratamiento**



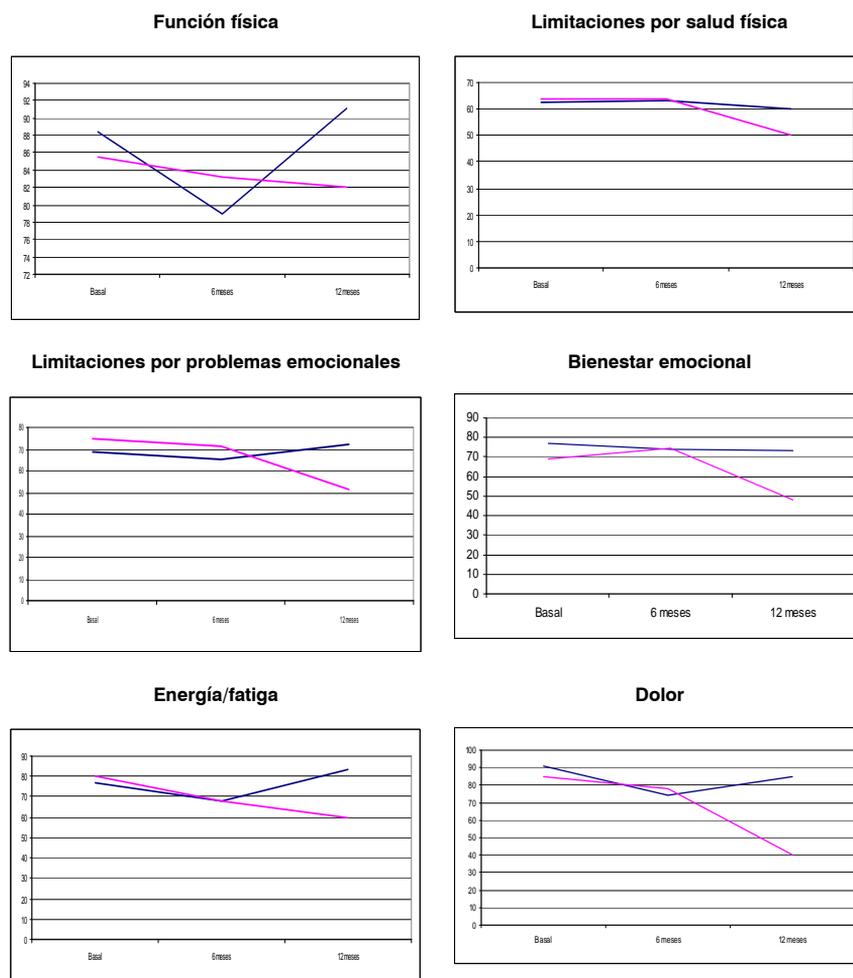
Al igual que en para los cuestionarios descritos, la tasa de respuesta al cuestionario SF-36 fue baja en las visitas iniciales y muy baja durante el seguimiento, lo que imposibilitó la realización de pruebas de significación estadística. La Tabla 14 muestra las puntuaciones pre y post-tratamiento del cuestionario de calidad de vida SF-36 en los pacientes del estudio tratados con braquiterapia prostática y prostatectomía robotizada.

**Tabla 14. Comparación de las puntuaciones de calidad de vida para el cuestionario SF-36 en los distintos cortes de seguimiento**

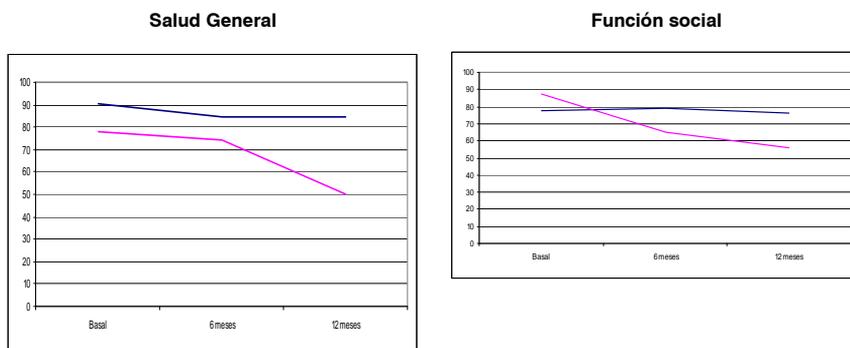
	Braquiterapia prostática			Prostatectomía robotizada		
	Basal	6 meses	12 meses	Basal	6 meses	12 meses
<b>Función física</b>	88,4	79,0	91,1	85,5	83,2	82,0
<b>Limitaciones por salud física</b>	62,5	63,3	59,9	63,8	64,0	50,2
<b>Limitaciones por problemas emocionales</b>	68,4	65,5	72,2	74,8	71,5	51,0
<b>Bienestar emocional</b>	77,3	73,9	73,3	69,0	74,8	48,0
<b>Energía/fatiga</b>	77,3	68,3	83,3	80,0	67,6	60,0
<b>Dolor</b>	90,9	74,4	85,2	85,0	78,4	40,0
<b>Salud General</b>	90,3	84,2	84,7	78,1	74,3	50,0
<b>Función social</b>	77,5	79,3	76,0	87,7	65,2	55,6

La Figura 6 muestra la evolución de las puntuaciones medias de las ocho dimensiones del SF-36 hasta el año de seguimiento y en las Figuras 7 y 8 la evolución de los componentes físico y mental del cuestionario SF-36, respectivamente.

**Figura 6. Evolución de puntuaciones para cada dimensión del cuestionario SF-36 para pacientes sometidos a braquiterapia prostática y prostatectomía robotizada, según grupo de tratamiento**

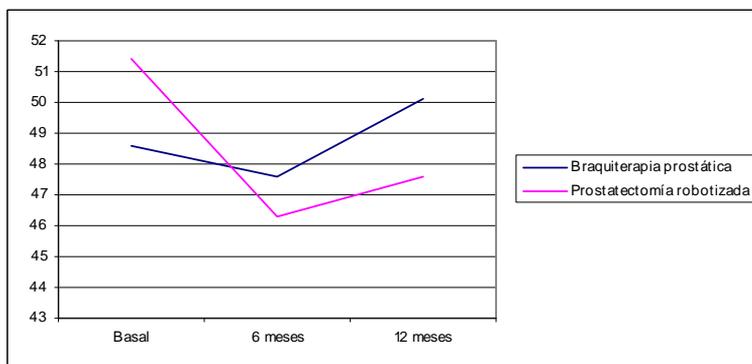


**Figura 6. Evolución de puntuaciones para cada dimensión del cuestionario SF-36 para pacientes sometidos a braquiterapia prostática y prostatectomía robotizada, según grupo de tratamiento**

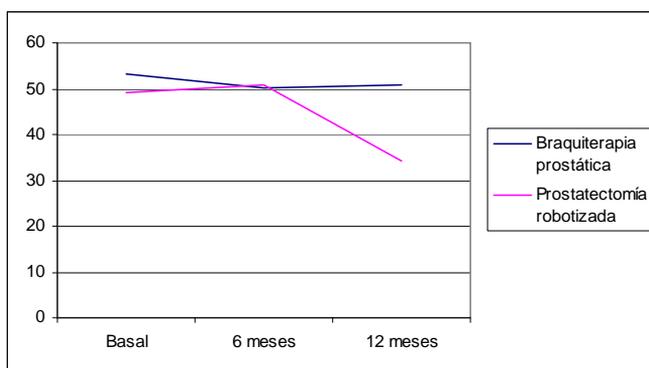


En general, las puntuaciones al cuestionario SF-36 fueron similares entre ambos grupos de estudio hasta el sexto mes de seguimiento, a partir del cual existe gran variabilidad dependiendo de la dimensión del cuestionario analizada. Para todas las dimensiones del cuestionario, las puntuaciones fueron más elevadas y constantes en el grupo de pacientes sometidos a braquiterapia prostática. Sin embargo, en el grupo de pacientes sometidos a prostatectomía robotizada, las puntuaciones sufrieron un descenso en la mayoría de las dimensiones analizadas lo que supone un empeoramiento de la calidad de vida a partir del sexto mes de seguimiento. Ambos grupos de pacientes mejoraron la calidad de vida a partir de los seis meses de seguimiento en el componente físico, si bien las puntuaciones fueron mejores para el grupo de pacientes sometidos a braquiterapia prostática. En relación al componente mental, y a diferencia de lo que se ha descrito para el componente físico, no se detectaron mejorías en la calidad de vida medida con este cuestionario en ningún momento del seguimiento, disminuyendo incluso a partir de los seis meses en el grupo de pacientes sometidos a prostatectomía robotizada. Sin embargo, no se detectaron diferencias significativas entre los grupos de pacientes tratados con prostatectomía robotizada y la braquiterapia en cuanto a estos componentes físico y mental del cuestionario SF-36.

**Figura 7: Evolución de puntuaciones para los sumatorios del componente físico del cuestionario SF-36 para pacientes sometidos a braquiterapia prostática y prostatectomía robotizada**



**Figura 8: Evolución de puntuaciones para los sumatorios del componente mental del cuestionario SF-36 para pacientes sometidos a braquiterapia prostática y prostatectomía robotizada**



## Resultados sobre complicaciones y seguridad

Se registraron las complicaciones que surgieron tanto durante la realización de los procedimientos como durante el seguimiento. El 7,84% de los pacientes sometidos a braquiterapia desarrollaron algún tipo de complicación relacionada con la intervención frente a un 9,52% de pacientes del grupo sometido a prostatectomía robotizada, aunque estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas.

Estas complicaciones consistieron en un episodio de retención aguda de orina en dos pacientes y una infección de tracto urinario en otros dos pacientes, ambos pertenecientes al grupo de estudio sometido a braquiterapia

prostática. Así mismo, se registraron cinco casos (el 7,84% del total) que presentaron toxicidad (cistouretritis) por la braquiterapia prostática.

En el grupo de estudio sometido a prostatectomía robotizada se registraron dos casos de hematuria macroscópica, un caso de fuga urinaria y un caso en el que se encontraron dificultades para completar la disección. En este mismo grupo, dos pacientes (el 4,76%) precisaron ser reintervenidos quirúrgicamente, uno por diagnóstico de fístula rectouretral y otro que precisó laparotomía infraumbilical con drenaje y limpieza de hematoma abscesificado prevesical.

La intensidad del dolor durante el seguimiento evaluada mediante escala EVA mostró valores muy bajos en ambos grupos de estudio, si bien resultaron significativamente más bajos en el grupo de pacientes sometidos a braquiterapia prostática con una puntuación media (1,12 para el grupo de braquiterapia vs 1,79 para el grupo de prostatectomía,  $p=0,0004$ ).

La media de estancia hospitalaria de los pacientes sometidos a braquiterapia prostática fue de 1 día frente a los 4,12 días que precisaron de media los pacientes sometidos a prostatectomía robotizada ( $p=0,0001$ ).

Por último, no se registró ningún fallecimiento durante el periodo de seguimiento en ninguno de los grupos de estudio.

# Discusión

## Revisión sistemática sobre la comparación entre prostatectomía robotizada y braquiterapia prostática

En esta revisión, se identificaron en la literatura científica siete estudios sobre los resultados en salud (calidad de vida, supervivencia y complicaciones) obtenidos en pacientes con cáncer de próstata localizado sometidos a prostatectomía radical robotizada o braquiterapia prostática.

Los resultados obtenidos en relación a la calidad de vida mostraron que la prostatectomía robotizada se asociaba con una mejora no significativa en las puntuaciones en el ámbito físico del cuestionario SF-12 y una recuperación más rápida a las puntuaciones previas a la intervención que las obtenidas por la braquiterapia. Las puntuaciones obtenidas en calidad de vida global por la braquiterapia fueron óptimas pero la falta de resultados en calidad de vida global para la prostatectomía robotizada aislada imposibilitó el análisis cuantitativo comparativo entre ambos procedimientos. Sin embargo, para la calidad de vida relacionada con la función urinaria de los pacientes tratados, la braquiterapia logró puntuaciones significativamente mejores que las obtenidas por la prostatectomía robotizada durante los primeros tres años de seguimiento posteriores a la terapia. Así mismo, el análisis de las diferencias en la tasa ponderada de pacientes con continencia urinaria al año de seguimiento resultó estadísticamente significativa a favor de la braquiterapia. Las puntuaciones sobre calidad de vida en relación a la función sexual resultaron significativamente mejores en los pacientes que fueron sometidos a braquiterapia prostática frente a las puntuaciones obtenidas por pacientes intervenidos mediante prostatectomía robotizada radical. Además, la tasa global de recuperación de los valores iniciales de la función sexual fue significativamente más alta para la braquiterapia. En los estudios incluidos se observó una ligera diferencia no significativa entre las puntuaciones obtenidas para la calidad de vida relacionada con la función intestinal a favor de la prostatectomía robotizada durante los tres primeros años de seguimiento tras la intervención.

Los resultados en cuanto a la supervivencia global no pudieron ser comparados por ausencia de datos sobre la supervivencia derivada de la realización de prostatectomía radical robotizada. No obstante, la braquiterapia prostática mostró una mejora significativa en la mortalidad global en

comparación con la ausencia de tratamiento durante un seguimiento de 7 años. Aunque ninguno de estos estudios incluidos estableció una comparación directa entre la tasa de complicaciones derivadas de ambas técnicas, las complicaciones más frecuentes de la braquiterapia fueron la toxicidad gastrointestinal y urogenital, la incontinencia e irritación urinaria y la necesidad de sondaje vesical frente a las observadas por la prostatectomía radical como las hemorragias o el íleo paralítico.

Sin embargo, es necesaria cierta precaución a la hora de interpretar estos resultados.

En el presente trabajo es posible haber cometido un sesgo de publicación ya que, a pesar de que la prostatectomía robotizada comenzó a estar disponible a principios del año 2000, sus referencias en la literatura son escasas. El impacto que este sesgo tiene sobre los resultados de las revisiones sistemáticas que abordan estos temas no se conoce en profundidad. Es posible, además, que se haya cometido un sesgo de selección puesto que la identificación de estudios potencialmente relevantes se llevó a cabo por un único revisor. Además, desafortunadamente no se han identificado estudios aleatorizados que comparen de forma directa la cirugía robotizada y la braquiterapia prostática, por lo que la mejor comparación científica posible consiste en el emparejamiento de los estudios con grupos de estudio en los que la inclusión de los pacientes se realice de forma consecutiva. No obstante en varios de los estudios incluidos no se especificó de forma explícita la utilización de este método de asignación descrito y cabe la posibilidad de que la selección entre los tratamientos se basara principalmente en las preferencias de los cirujanos que realizaban la intervención. Otro problema es la ausencia de una medida uniforme para los parámetros de resultados considerados y la discrepancia consecuente entre los estudios incluidos. La calidad de vida es un constructo dinámico que puede variar de un individuo a otro al igual que puede ocurrir con sus valores o principios éticos. Recientemente se han propuesto distintas escalas de evaluación de los resultados en relación a la calidad de vida de pacientes sometidos a determinados procedimientos terapéuticos que están basadas en la satisfacción del propio paciente. Sin embargo, estas medidas que tratan de objetivar el grado de satisfacción no tienen por qué reflejar necesariamente el bienestar del paciente tratado. En los estudios analizados en esta revisión se usaron distintos tipos de métodos para medir estos resultados, siendo el cuestionario UCLA-PCI el más usado. El cuestionario UCLA-PCI es un instrumento validado y reproducible, diseñado de forma específica para evaluar el impacto del tratamiento sobre la calidad de vida de los pacientes intervenidos por cáncer de próstata localizado<sup>46</sup>. Sin embargo, este tipo de cuestionario aborda la función

urinaria centrándose fundamentalmente en la incontinencia urinaria, lo que puede conllevar a la infraestimación de la irritabilidad urinaria en los estudios en los que esta herramienta fue empleada. Además, el empleo de cuestionarios completados por el propio paciente puede conllevar a la aparición de sesgos inherentes, especialmente en la población anciana. Por otra parte, se ha cuestionado en la literatura la validez del empleo de otros métodos para evaluar la calidad de vida en relación a la salud, como son las encuestas verbales o el uso de cuestionarios no validados previamente, utilizados en la mayoría<sup>38-41,43</sup> de los estudios incluidos.

Por otra parte, es necesario considerar ciertos aspectos metodológicos inherentes a la realización de revisiones sistemáticas sobre estudios de intervenciones terapéuticas y que pueden influir a la hora de interpretar los resultados derivados de ellas, así como el tipo de diseño del estudio primario incluido. La mayoría de los estudios comparativos no informaron de manera suficientemente clara sobre aspectos como la comorbilidad o la procedencia de la población de estudio, ya que las variables de la población que fueron recogidas fueron limitadas, y no se especificaron las patologías previas más relevantes. No obstante, el impacto de tales factores podría haber quedado reflejado en las puntuaciones obtenidas por las evaluaciones de referencia al inicio del estudio. El método de selección de pacientes no siempre se describía de forma adecuada o incluso estaba ausente. La existencia de cegamiento durante la interpretación de los resultados o la existencia de posibles pérdidas durante el mismo no se recogió en ninguno de los trabajos incluidos. Todos estos aspectos pueden haber tenido un impacto significativo en los resultados del presente estudio. Lo mismo sucede con la ausencia de información sobre las características de los tumores primarios, ya que un diagnóstico histológico determinado implica una mayor probabilidad de complicaciones y recidiva y tiene un impacto subsecuente en la valoración de la calidad de vida de estos pacientes. Por otra parte, la duración del periodo de seguimiento no fue lo suficientemente adecuada para conocer los resultados de este tipo de intervenciones en pacientes oncológicos. Además, el seguimiento no fue uniforme y no todos los pacientes incluidos en los estudios completaron todos los puntos de seguimiento a pesar de los esfuerzos para optimizar el mismo. En cuanto a las revisiones sistemáticas, se pudo cometer un sesgo de información ya que no se expusieron con total claridad los resultados obtenidos, y esto con frecuencia puede conllevar a una sobreestimación de los resultados. También pudieron tener cierta influencia aspectos relacionados con los protocolos seguidos por cada uno de los estudios para desarrollar cada una de las tecnologías como la utilización de preservación del paquete neurovascular para la prostatectomía robotizada o el método de colocación

de las semillas para la braquiterapia prostática. Existen, además, una serie de problemas conocidos al comparar la prostatectomía robotizada con la braquiterapia prostática. Las definiciones empleadas para definir la continencia urinaria y la potencia sexual no están estandarizadas y pueden diferir de forma significativa entre las series incluidas. Por otra parte, los centros donde se realiza la prostatectomía robotizada se centran en este tipo de procedimiento limitando su práctica a otros procedimientos como al braquiterapia prostática. Esta es una de las posibles causas que explica la ausencia de estudios comparativos que evalúan ambas técnicas terapéuticas en una misma institución. Además, es posible que la realización de un estudio aleatorizado de este tipo sea difícil de llevar a cabo porque la existencia de una disposición favorable de un paciente a ser sometido de forma aleatoria a diferentes tratamientos incluyendo la cirugía robótica es muy poco habitual.

Sin embargo, y a pesar de que el reducido número de estudios disponibles en la literatura que comparan la prostatectomía robotizada con la braquiterapia de forma directa (incluso para otros tipos de cáncer) puede limitar la interpretación de los resultados, los resultados obtenidos por los estudios comparativos no directos apoyan las conclusiones en cuanto a una mejora de la función urinaria y sexual en relación a la calidad de vida obtenidos por los estudios comparativos directos. Aunque esta mejora es importante, las ventajas en términos de calidad de vida en relación a la salud podrían resultar insuficientes para justificar los altos costes de la prostatectomía robotizada. Además, no hay que olvidar que, en el caso de la prostatectomía robotizada, la calidad de vida en relación a la salud está íntimamente asociada con la experiencia del cirujano que practica la intervención.

Un aspecto positivo de esta revisión es el empleo, aunque aislado<sup>44</sup>, de comparaciones directas. En las comparaciones indirectas, en las que se comparan los resultados de diferentes estudios realizados sobre poblaciones de estudio distintas, la comparación de la prostatectomía robotizada y la braquiterapia prostática puede verse afectada por multitud de factores relacionados con las poblaciones de estudio, metodología y tecnologías empleadas. En las comparaciones directas, algunos de estos factores mediadores se evitan ya que la prueba índice y el comparador se llevan a cabo en la misma población y se usan los mismos métodos de estudio.

Sin embargo, se necesitan estudios de calidad para investigar más a fondo el impacto tanto de la prostatectomía robotizada como de la braquiterapia prostática sobre la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata localizado que evalúen variables de resultado comunes a ambos procedimientos, ya que algunas de las utilizadas por los estudios incluidos (impotencia o continencia urinaria en términos absolutos) podrían

beneficiar a la braquiterapia, bien por tratarse de variables de resultados que aparecen con menor frecuencia en esta técnica o bien porque se analizan de forma global (complicaciones) y no se clasifican en función del momento de su aparición (tardías o precoces).

## Estudio de series de casos sobre la comparación entre prostatectomía robotizada y braquiterapia prostática

En este estudio se muestran los resultados de efectividad comparando dos modalidades de tratamiento para pacientes con cáncer de próstata localizado, y se analizan las diferencias entre prostatectomía robotizada y braquiterapia prostática en términos de calidad de vida y complicaciones.

Sin embargo, es necesario valorar la magnitud o importancia clínica de las principales diferencias significativas encontradas entre tratamientos. Para la calidad de vida, y en líneas generales, ambos procedimientos alcanzaron puntuaciones similares, únicamente se detectaron diferencias significativas para las puntuaciones para el cuestionario ICIQ a favor de la braquiterapia, ya que en el resto de los cuestionarios específicos las diferencias no fueron significativas o no pudieron ser analizadas por falta de datos (SF-36). En cuanto a las complicaciones, no se detectaron diferencias significativas entre ambos procedimientos, si bien estas complicaciones fueron más graves en el grupo de estudio sometido a prostatectomía robotizada.

Este estudio presenta ciertas ventajas respecto a estudios anteriores que pueden resultar de interés. En primer lugar, incluye una evaluación pre-tratamiento de la calidad de vida para todas las escalas. A pesar de que la medición antes y después de la intervención es fundamental para poder comparar ambas mediciones y extraer conclusiones acerca de la efectividad del procedimiento, muchos de los estudios de calidad de vida realizados con anterioridad en este tipo de pacientes no disponían de una evaluación pre-tratamiento<sup>47,48</sup>. En segundo lugar, se realizaron mediciones repetidas de la calidad de vida que permiten comprobar si los resultados se modifican con el tiempo, mientras que muchos de los estudios publicados tienen una sola evaluación<sup>49,50</sup>. Por último hay que destacar que la entrevista de calidad de vida incluyó todos los cuestionarios de calidad de vida tanto genéricos como específicos más utilizados y que han demostrado mayor validez en este tipo de pacientes.

Respecto a las limitaciones, la no aleatorización de los participantes a cada grupo de tratamiento es sin duda la más importante. El hecho de que

la elección del procedimiento se hiciera por el propio paciente en base a una herramienta de ayuda para la toma de decisiones, podría introducir un sesgo de selección relacionado con aspectos como el nivel sociocultural de los pacientes incluidos. Sin embargo, es importante señalar la gran limitación de llevar a cabo un estudio experimental comparando dos técnicas con perfiles de efectos secundarios tan diferentes. Además, la herramienta de ayuda a la toma de decisiones utilizada es una herramienta validada y, de forma general, no se observaron diferencias entre grupos de tratamiento en las puntuaciones de calidad de vida obtenidas previamente al tratamiento. Si bien se incluyeron pacientes en estadios T2b, esta representación fue mínima en el grupo sometido a prostatectomía robótica, siendo las diferencias entre grupos no significativas. El hecho de que existieran diferencias significativas entre ambos grupos de estudio en relación a la edad media de los pacientes, puede verse justificado por las mínimas diferencias encontradas en las puntuaciones al dominio físico del cuestionario SF36, si bien estas diferencias no tuvieron un impacto sobre la diferencia de puntuaciones globales de dicho cuestionario.

Finalmente, el empleo de un pequeño tamaño muestral y el hecho de que el seguimiento de los pacientes incluidos a los 6 y 12 meses fuera incompleto conlleva a una pérdida de datos que limita de forma importante la interpretación de estos resultados. Resulta por tanto necesaria la realización de estudios con mayor tamaño muestral y con periodos de seguimiento más largos para poder valorar la supervivencia a largo plazo y las diferencias en cuanto a recidivas, calidad de vida y complicaciones entre la braquiterapia prostática y la prostatectomía robotizada.

# Conclusiones

Se incluyeron siete estudios que analizaban la calidad de vida en relación a la salud, supervivencia y complicaciones de pacientes con cáncer de próstata localizado sometidos a prostatectomía robotizada radical y/o a braquiterapia prostática. Un único estudio comparaba de forma directa y prospectiva la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes sometidos a ambas intervenciones. Los restantes seis estudios, tres revisiones sistemáticas y tres estudios comparativos analizaban la calidad de vida relacionada con la función urinaria, sexual e intestinal, la supervivencia y/o las complicaciones de cada una de las intervenciones, bien de forma aislada o bien en comparación con la prostatectomía radical abierta.

La prostatectomía robotizada mostró una mejora no significativa en las puntuaciones en el ámbito físico del cuestionario SF-12 de calidad de vida global y una recuperación más rápida a las puntuaciones previas a la intervención que las obtenidas por la braquiterapia. También se observó una ligera diferencia a favor de la prostatectomía robotizada, aunque no significativa, entre las puntuaciones obtenidas para la calidad de vida relacionada con la función intestinal durante los tres primeros años de seguimiento tras la intervención.

La braquiterapia logró puntuaciones significativamente mejores que las obtenidas por la prostatectomía robotizada en cuanto a la calidad de vida relacionada con la función urinaria y con la función sexual de los pacientes tratados durante los primeros tres años de seguimiento posteriores a la terapia. Los resultados en cuanto a la supervivencia global no pudieron ser comparados por ausencia de datos sobre la supervivencia derivada de la realización de prostatectomía radical robotizada. No obstante, la braquiterapia prostática mostró una mejora significativa en la mortalidad global en comparación con la ausencia de tratamiento durante un seguimiento de 7 años.

Las complicaciones más frecuentes de la braquiterapia fueron la toxicidad gastrointestinal y urogenital, la incontinencia e irritación urinaria y la necesidad de sondaje vesical frente a las observadas por la prostatectomía radical como las hemorragias o el íleo paralítico.

No obstante, los estudios incluidos mostraron deficiencias relacionadas con la ausencia de aleatorización en la asignación de los grupos de estudio o la realización de un seguimiento de los grupos de estudio no uniforme y de duración insuficiente. No se describieron aspectos como la procedencia y los métodos de selección de los pacientes incluidos, o la existencia de cegamiento o pérdidas durante el desarrollo de los mismos.

Además, la aplicabilidad de los resultados obtenidos podría verse limitada por la inclusión de comparaciones indirectas y la heterogeneidad de los cuestionarios utilizados. Son necesarios, por tanto, estudios de alta calidad metodológica que comparen de forma directa la calidad de vida, la supervivencia y las complicaciones derivadas de ambos procedimientos.

El estudio de series de casos comparados mostró que, en términos de calidad de vida, la braquiterapia obtuvo mejores puntuaciones para el cuestionario ICIQ frente a la prostatectomía robotizada a lo largo del seguimiento durante el primer año postintervención. En cuanto a la valoración del dolor postintervención la braquiterapia también ha mostrado una reducción significativa del mismo medido con la escala EVA a lo largo del seguimiento frente a la prostatectomía robotizada. Por último, aunque no se encontraron diferencias significativas, las complicaciones registradas en las series de pacientes sometidos a prostatectomía robotizada durante el seguimiento resultaron ser más graves que las observadas en las series de pacientes sometidos a braquiterapia. No obstante, el gran número de pérdidas durante el seguimiento limita la interpretación de estos resultados.

# Referencias

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008;58:71-96.
2. Ryan CJ, Elkin EP, Small EJ, Duchane J, Carroll P. Reduced incidence of bony metastasis at initial prostate cancer diagnosis: data from CaPSURE. *Urol Oncol.* 2006;24:396-402.
3. Cabanes Domenech A, Pérez-Gómez B, Aragonés N Pollán M, López-Abente, G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2009.
4. International Agency for Research on Cancer (IARC). Prostate Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008 Summary [Internet]. Lyon: IARC; 2010 [Consultado 25/06/2013].
5. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumors. 7ª ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009.
6. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. P5art I: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease. *Actas Urol Esp.* 2011;35:501-14.
7. Babaian RJ, Donnelly B, Bahn D, Baust JG, Dineen M, Ellis D, et al. Best practice statement on cryosurgery for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol.* 2008;180:1993-2004.
8. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA.* 1999;281:1591-7.
9. Kupelian P, Katcher J, Levin H, Zippe C, Klein E. Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer. *Urology.* 1996;48:249-60.
10. Nath R. Overview of brachytherapy physics. En: Thomadsen BR, Rivard MR, Butler W, editores. *Brachytherapy physics.* 2ª ed. Madison: Medical Physics Publishing, 2005. American Association of Physicists in Medicine. Medical Physics Monograph No 31.
11. Medical Services Advisory Committee (MSAC). Brachytherapy for the treatment of prostate cancer: assessment report May 2005. Canberra: MSAC; 2006.

12. Grimm P, Heaney C, Sylvester J, Blasko J. Prostate seed implantation for prostate cancer. *PCRI Insights*. 2003;6(4):1-9,12-13.
13. Maeso Martínez S, Reza Goyanes M, Guerra Rodríguez M, Blasco Amaro, JA. Efectividad, seguridad e indicaciones del equipo quirúrgico da Vinci. Madrid: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2009. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias UETS 2007/4.
14. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Tomaszewski JE, et al. The combination of preoperative prostate specific antigen and postoperative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 1998;160:2096-101.
15. Troccaz J. La chirurgie urologique assistee par ordinateur et robot. *Prog Urol*. 2006;16:112-20.
16. Ferrer Forés M, Rueda Martínez de Santos JR, Latorre García K, Gutiérrez Ibarluzea I, Grupo Multicéntrico Español de Cáncer de Próstata Localizado. Efectividad a largo plazo de la prostatectomía radical, la braquiterapia y la radioterapia conformacional externa 3D en el cáncer de próstata órgano-confinado. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2006/08.
17. Menon M, Tewari A, Baize B, Guillonneau B, Vallancien G. Prospective comparison of radical retropubic prostatectomy and robot-assisted anatomic prostatectomy: the Vattikuti Urology Institute experience. *Urology*. 2002;60:864-8.
18. Polascik TJ, Pound CR, DeWeese TL, Walsh PC. Comparison of radical prostatectomy and iodine 125 interstitial radiotherapy for the treatment of clinically localized prostate cancer: a 7-year biochemical (PSA) progression analysis. *Urology*. 1998;51:884-9.
19. Ragde H, Blasko JC, Grimm PD, Kenny GM, Sylvester JE, Hoak DC, et al. Interstitial iodine-125 radiation without adjuvant therapy in the treatment of clinically localized prostate carcinoma. *Cancer*. 1997;80:442-53.
20. Ferrer Forés M, Rueda Martínez de Santos JR, Latorre García K, Gutiérrez Ibarluzea I, Grupo Multicéntrico Español de Cáncer de Próstata Localizado. Efectividad a largo plazo de la prostatectomía radical, la braquiterapia y la radioterapia conformacional externa 3D en el cáncer de próstata órgano-confinado. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2007.

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2006/08.

21. Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, Ma C, Fung S, Alibhai S, et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:362-8.
22. Lee WR, Hall MC, McQuellon RP, Case LD, McCullough DL. A prospective quality-of-life study in men with clinically localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:614-23.
23. Namiki S, Satoh T, Baba S, Ishiyama H, Hayakawa K, Saito S, et al. Quality of life after brachytherapy or radical prostatectomy for localized prostate cancer: a prospective longitudinal study. *Urology.* 2006;68:1230-6.
24. Mols F, van de Poll-Franse LV, Vingerhoets AJ, Hendrikx A, Aaronson NK, Houterman S, et al. Long-term quality of life among Dutch prostate cancer survivors: results of a population-based study. *Cancer.* 2006;107:2186-96.
25. Krahn M, Bremner KE, Tomlinson G, Ritvo P, Irvine J, Naglie G. Responsiveness of disease-specific and generic utility instruments in prostate cancer patients. *Qual Life Res.* 2007;16:509-22.
26. Henderson A, Andreyev HJ, Stephens R, Dearnaley D. Patient and physician reporting of symptoms and health-related quality of life in trials of treatment for early prostate cancer: considerations for future studies. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006;18:735-43.
27. Rosenthal SA, Bittner NH, Beyer DC, Demanes DJ, Goldsmith BJ, Horwitz EM, et al. American Society for Radiation Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:335-41.
28. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, et al. Guidelines on prostate cancer. Arnhem: European Association of Urology; 2012.
29. Baena V, Herruzo I, Linares R, Pérez PP, Requena MJ, Sanz R, et al. Alternativas de tratamiento para el cáncer de próstata. ¿Qué opción prefiero?. Sevilla: Consejería de Salud de la Junta de Andalucía; 2007.

30. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El cuestionario de salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit.* 2005; 19:135-50.
31. Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ.* 2002;324:1417.
32. Ware JE, Kosinski M, Dewey JE. How to Score. Version 2 of the SF-36 Health Survey (Standard & Acute Forms); Lincoln, RI (US): QualityMetric Inc; 2000.
33. Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, de La Fuente de Hoz L. Valores poblacionales de referencia de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36. *Med Clin (Barc).* 1998;111(11):410-6.
34. Badia X, García-Losa M, Dal-Ré R, Carballido J, Serra M. Validation of a harmonized Spanish version of the IPSS: evidence of equivalence with the original American scale. *International Prostate Symptom Score. Urology.* 1998;52:614-20.
35. Badia X, García-Losa M, Dal-Ré R. Ten-language translation and harmonization of the International Prostate Symptom Score: developing a methodology for multinational clinical trials. *Eur Urol.* 1997;31:129-40.
36. Sánchez-Cruz JJ, Cabrera-León A, Martín-Morales A, Fernández A, Burgos R, Rejas J. Male erectile dysfunction and health-related quality of life. *Eur Urol.* 2003;44:245-53.
37. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997;49:822-30.
38. Coelho RF, Rocco B, Patel MB, Orvieto MA, Chauhan S, Ficarra V, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a critical review of outcomes reported by high-volume centers. *J Endourol.* 2010;24:2003-15.
39. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol.* 2009;55:1037-63.

40. Peinemann F, Grouven U, Bartel C, Sauerland S, Borchers H, Pinkawa M, et al. Permanent Interstitial Low-Dose-Rate Brachytherapy for Patients with Localised Prostate Cancer: A Systematic Review of Randomised and Nonrandomised Controlled Clinical Trials. *Eur Urol.* 2011;60: 881-93.
41. Di Pierro GB, Baumeister P, Stucki P, Beatrice J, Danuser H, Mattei A, et al. A prospective trial comparing consecutive series of open retropubic and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in a centre with a limited caseload. *Eur Urol.* 2011;59:1-6.
42. Ficarra V, Novara G, Fracalanza S, D'Elia C, Secco S, Iafrate M, et al. A prospective, non-randomized trial comparing robot-assisted laparoscopic and retropubic radical prostatectomy in one european institution. *BJU Int.* 2009;104:534-9.
43. Krambeck AE, DiMarco DS, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Myers RP, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for prostatic adenocarcinoma: a matched comparison of open retropubic and robot-assisted techniques. *BJU Int.* 2009;103:448-53.
44. Malcolm JB, Fabrizio MD, Barone BB, Given RW, Lance RS, Lynch DF, et al. Quality of life after open or robotic prostatectomy, cryoablation or brachytherapy for localized prostate cancer. *J Urol.* 2010;183:1822-8.
45. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205-13.
46. Litwin MS, Hays RD, Fink A, Ganz PA, Leake B, Brook RH. The UCLA Prostate Cancer Index: development, reliability, and validity of a health-related quality of life measure. *Med Care.* 1998;36:1002-12.
47. Wei JT, Dunn RL, Sandler HM, McLaughlin PW, Montie JE, Litwin MS, et al. Comprehensive comparison of health-related quality of life after contemporary therapies for localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:557-66.
48. Miller DC, Sanda MG, Dunn RL, Montie JE, Pimentel H, Sandler HM, et al. Long-term outcomes among localized prostate cancer survivors: health-related quality-of-life changes after radical prostatectomy, external radiation, and brachytherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23:2772-80.

49. Borchers H, Kirschner-Hermanns R, Brehmer B, Tietze L, Reineke T, Pinkawa M, et al. Permanent 125I-seed brachytherapy or radical prostatectomy: a prospective comparison considering oncological and quality of life results. *BJU Int.* 2004;94:805-11.
50. Schapira MM, Lawrence WF, Katz DA, McAuliffe TL, Nattinger AB. Effect of treatment on quality of life among men with clinically localized prostate cancer. *Med Care.* 2001;39:243-53.
51. Burri RJ, Ho AY, Forsythe K, Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG. Young men have equivalent biochemical outcomes compared with older men after treatment with brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:1315-21.
52. Cosset JM, Barret E, Castro-Pena P, Cathelineau X, Galiano M, Rozet F, et al. One-step customized transurethral resection of the prostate and permanent implant brachytherapy for selected prostate cancer patients: technically feasible but too toxic. *Brachytherapy.* 2011;10:29-34.
53. da Silva Franca CA, Vieira SL, Carvalho AC, Bernabe AJ, Penna AB, da Silva Franca CA, et al. Localized prostate cancer with intermediate- or high-risk features treated with combined external beam radiotherapy and iodine-125 seed brachytherapy. *Brachytherapy.* 2010;9:307-12.
54. Engel JD, Sutherland DE, Williams SB, Wagner KR, Engel JD, Sutherland DE, et al. Changes in penile length after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Endourol.* 2011; 25:65-9.
55. Evers J, Kupper N, Kessing D, Davits R, Engelen A, Poortmans P, et al. No long-term effects of hormonal therapy preceding brachytherapy on urinary function and health-related quality of life among prostate cancer patients. *Urology.* 2010;76:1150-6.
56. Gokhale AS, Beriwal S, Smith RP, Li X, Benoit R, Gokhale AS, et al. Clinical and dosimetric factors associated with acute rectal toxicity in patients treated with (131)Cs brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy.* 2010;9:328-34.
57. Hsu IC, Bae K, Shinohara K, Pouliot J, Purdy J, Ibbott G, et al. Phase II trial of combined high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate: preliminary results of RTOG 0321. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78:751-8.

58. Jayram G, Decastro GJ, Large MC, Razmaria A, Zagaja GP, Shalhav AL, et al. Robotic radical prostatectomy in patients with high-risk disease: A review of short-term outcomes from a high-volume center. *J Endourol.* 2011;25:455-7.
59. Martinez AA, Demanes J, Vargas C, Schour L, Ghilezan M, Gustafson GS, et al. High-dose-rate prostate brachytherapy: an excellent accelerated-hypofractionated treatment for favorable prostate cancer. *Am J Clin Oncol.* 2010;33:481-8.
60. Miki K, Kiba T, Sasaki H, Kido M, Aoki M, Takahashi H, et al. Transperineal prostate brachytherapy, using I-125 seed with or without adjuvant androgen deprivation, in patients with intermediate-risk prostate cancer: Study protocol for a phase III, multicenter, randomized, controlled trial. *BMC Cancer.* 2010;10:572.
61. Miki K, Masahito K, Aoki M. Prostate brachytherapy with or without adjuvant ADT in intermediate prostate cancer: Study protocol. *Radiotherapy and Oncology.* 2011;99 S1:S387-S388.
62. Morton GC, Loblaw DA, Sankrecha R, Deabreu A, Zhang L, Mamedov A, et al. Single-fraction high-dose-rate brachytherapy and hypofractionated external beam radiotherapy for men with intermediate-risk prostate cancer: analysis of short- and medium-term toxicity and quality of life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:811-7.
63. Mundy AR, Andrich DE. Urorectal fistulae following the treatment of prostate cancer. *BJU Int.* 2011;107:1298-303.
64. Nohara T, Mizokami A, Kumano T, Shigehara K, Konaka H, Yoshifumi K, et al. Clinical results of iridium-192 high dose rate brachytherapy with external beam radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40:677-83.
65. Pardo Y, Guedea F, Aguilo F, Fernandez P, Macias V, Marino A, et al. Quality-of-life impact of primary treatments for localized prostate cancer in patients without hormonal treatment. *J Clin Oncol.* 2010;28:4687-96.
66. Peinemann F, Grouven U, Hemkens LG, Bartel C, Borchers H, Pinkawa M, et al. Low-dose rate brachytherapy for men with localized prostate cancer. [Review]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD008871.

67. Pieters BR, Geijsen ED, Koedooder K, Blank LECM, Rezaie E, Van Der Grient JNB, et al. Treatment results of pdr brachytherapy combined with external beam radiotherapy in 106 patients with intermediate- to high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:1037-42.
68. Pinkawa M, Piroth MD, Holy R, Klotz J, Nussen S, Borchers H, et al. Rectal morbidity after permanent interstitial brachytherapy for prostate cancer--impact of day 1 vs. day 30 computed tomography-based postimplant dosimetry. *Brachytherapy.* 2010;9:1-7.
69. Roeloffzen EM, Lips IM, van Gellekom MP, van Roermund J, Frank SJ, Battermann JJ, et al. Health-related quality of life up to six years after (125)I brachytherapy for early-stage prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:1054-60.
70. Stock RG, Yamalachi S, Hall SJ, Stone NN. Impact of Hormonal Therapy on Intermediate Risk Prostate Cancer Treated With Combination Brachytherapy and External Beam Irradiation. *J Urol.* 2010;183:546-51.
71. Stranne J, Johansson E, Nilsson A, Bill-Axelsson A, Carlsson S, Holmberg L, et al. Inguinal hernia after radical prostatectomy for prostate cancer: results from a randomized setting and a nonrandomized setting. *Eur Urol.* 2010;58:719-26.
72. Takeda K, Jingu K, Koto M, Fujimoto K, Narazaki K, Kubozono M, et al. Predicting the severity of acute urinary toxicity after brachytherapy with iodine-125 for localized prostate cancer. *Tohoku J Exp Med.* 2011;223:55-60.
73. Valero J, Cambeiro M, Galan C, Teijeira M, Romero P, Zudaire J, et al. Phase II trial of radiation dose escalation with conformal external beam radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy combined with long-term androgen suppression in unfavorable prostate cancer: feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:386-92.
74. Valero J, Cambeiro M, Galan C, Teijeira M, Romero P, Zudaire J, et al. Phase II Trial of Radiation Dose Escalation With Conformal External Beam Radiotherapy and High-Dose-Rate Brachytherapy Combined With Long-Term Androgen Suppression in Unfavorable Prostate Cancer: Feasibility Report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:386-92.
75. Zelefsky MJ, Yamada Y, Pei X, Hunt M, Cohen G, Zhang Z, et al. Comparison of tumor control and toxicity outcomes of high-dose intensity-modulated radiotherapy and brachytherapy for patients with favorable risk prostate cancer. *Urology.* 2011;77:986-93.

# Anexos

## Anexo 1: Estrategias de búsqueda utilizadas

### **MEDLINE BRAQUITERAPIA (n=127)**

- #1. \*Prostatic Neoplasms/ or prostat\*.ti.
- #2. \*Brachytherapy/ or brachytherap\*.ti.
- #3. and/1-2
- #4. Urinary Incontinence/ or Quality of Life/ or ae.fs. or Erectile Dysfunction/
- #5. ("Urinary Incontinence" or "Quality of Life" or "adverse events" or "adverse effects" or "Erectile Dysfunction" or impotence).ti,ab.
- #6. or/4-5
- #7. and/3,6
- #8. limit 7 to (clinical trial, all or controlled clinical trial or meta analysis or randomized controlled trial or systematic reviews)

### **MEDLINE PROSTATECTOMÍA ROBOTIZADA (n= 48)**

- #1. \*Prostatic Neoplasms/ or prostat\*.ti.
- #2. (\*Prostatectomy/ and \*Robotics/) or (Prostatectom\* and robot\*).ti.
- #3. and/1-2
- #4. Urinary Incontinence/ or Quality of Life/ or ae.fs. or Erectile Dysfunction/
- #5. ("Urinary Incontinence" or "Quality of Life" or "adverse events" or "adverse effects" or "Erectile Dysfunction" or impotence).ti,ab.
- #6. or/4-5
- #7. and/3,6

#8. limit 7 to (clinical trial, all or controlled clinical trial or meta analysis or randomized controlled trial or systematic reviews)

**EMBASE BRAQUITERAPIA (n=184)**

- #1. 'prostate tumor'/exp/mj OR prostat\*:ab,ti
- #2. 'brachytherapy'/exp/mj OR brachytherapy:ti
- #3. #1 AND #2
- #4. 'urine incontinence'/exp OR 'quality of life'/exp OR 'impotence'/exp
- #5. 'urinary incontinence':ab,ti OR 'quality of life':ab,ti OR 'adverse events':ab,ti OR 'adverse effects':ab,ti OR 'erectile dysfunction':ab,ti OR impotence:ab,ti
- #6. #4 OR #5
- #7. #3 AND #6 AND ('clinical trial'/de OR 'comparative effectiveness'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'systematic review'/de)

**EMBASE PROSTATECTOMIA ROBOTIZADA (n= 32)**

- #1. 'prostate tumor'/exp/mj AND prostat\*:ab,ti
- #2. 'prostatectomy'/mj AND 'robotics'/mj OR (prostatectom\*:ab,ti AND robot\*:ab,ti)
- #3. #1 AND #2
- #4. 'urine incontinence'/exp OR 'quality of life'/exp OR 'impotence'/exp
- #5. 'urinary incontinence':ab,ti OR 'quality of life':ab,ti OR 'adverse events':ab,ti OR 'adverse effects':ab,ti OR 'erectile dysfunction':ab,ti OR impotence:ab,ti
- #6. 4 OR #5
- #7. #3 AND #6
- #8. #3 AND #6 AND ('clinical trial'/de OR 'comparative effectiveness'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'systematic review'/de)

## Anexo 2: Estudios excluidos y motivos de exclusión

Estudios excluidos y motivos de exclusión	
Autor y año	Motivo de exclusión
Burri, 2010 <sup>51</sup>	No incluía las variables de resultados consideradas en la presente revisión.
Cosset, 2011 <sup>52</sup>	No establecía grupos de estudio comparativos, sino secuencias de tratamiento en el tiempo.
da Silva Franca, 2010 <sup>53</sup>	No establecía grupos de estudio comparativos en monoterapia, sino combinaciones de tratamientos.
Engel, 2011 <sup>54</sup>	No incluía las variables de resultados consideradas en la presente revisión.
Evers, 2010 <sup>55</sup>	Incluía pacientes tratados de forma previa al inicio del estudio.
Gokhale, 2010 <sup>56</sup>	No incluía las variables de resultados consideradas en la presente revisión.
Hsu, 2010 <sup>57</sup>	No establecía grupos de estudio comparativos en monoterapia, sino combinaciones de tratamientos.
Jayram, 2011 <sup>58</sup>	Incluía pacientes tratados de forma previa al inicio del estudio.
Martinez, 2010 <sup>59</sup>	En el grupo de estudio sometido a la braquiterapia, se empleaban altas dosis de radiofármacos.
Miki, 2010 <sup>60</sup>	Incluía pacientes tratados de forma previa al inicio del estudio.
Miki, 2011 <sup>61</sup>	No establecía grupos de estudio comparativos en monoterapia, sino combinaciones de tratamientos.
Morton, 2010 <sup>62</sup>	No establecía grupos de estudio comparativos, sino secuencias de tratamiento en el tiempo.
Morton, 2011 <sup>62</sup>	En el grupo de estudio sometido a la braquiterapia, se empleaban altas dosis de radiofármacos.
Mundy, 2011 <sup>63</sup>	No incluía las variables de resultados consideradas en la presente revisión.
Nohara, 2010 <sup>64</sup>	En el grupo de estudio sometido a la braquiterapia, se empleaban altas dosis de radiofármacos.
Pardo, 2010 <sup>65</sup>	Incluía pacientes tratados de forma previa al inicio del estudio.
Peinemann, 2011 <sup>66</sup>	Sólo incluyó un ensayo clínico publicado en 2009 y que estaba incluido en la revisión sistemática sobre la braquiterapia <sup>40</sup> .
Pieters, 2011 <sup>67</sup>	No establecía grupos de estudio comparativos en monoterapia, sino combinaciones de tratamientos.
Pinkawa, 2010 <sup>68</sup>	No incluía las variables de resultados consideradas en la presente revisión.
Roeloffzen, 2010 <sup>69</sup>	Incluía pacientes tratados de forma previa al inicio del estudio.
Stock, 2010 <sup>70</sup>	No establecía grupos de estudio comparativos en monoterapia, sino combinaciones de tratamientos.
Stranne, 2010 <sup>71</sup>	No incluía las variables de resultados consideradas en la presente revisión.
Takeda, 2011 <sup>72</sup>	No incluía las variables de resultados consideradas en la presente revisión.
Valero, 2010 <sup>73</sup>	No establecía grupos de estudio comparativos en monoterapia, sino combinaciones de tratamientos.
Valero, 2010 <sup>74</sup>	En el grupo de estudio sometido a la braquiterapia, se empleaban altas dosis de radiofármacos.
Zelevsky, 2011 <sup>75</sup>	En el grupo de estudio sometido a la braquiterapia, se empleaban altas dosis de radiofármacos.

## Anexo 3: Resultados de la evaluación de calidad metodológica de los estudios incluidos

Resumen del riesgo de sesgo en los estudios comparativos incluidos para cada ítem de calidad considerados.

	Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección)	Asignación a grupos de estudio aleatoria (sesgo de selección)	Cegamiento de los participantes y el personal (sesgo de realización)	Cegamiento durante la interpretación de los resultados (sesgo de realización)	Duración de seguimiento adecuada	Resultados incompletos (sesgo de atrición)	Análisis por intención de tratar	Información selectiva (sesgo de reporte)
Amy 2008	+	-	+	-	-	-	-	+
Di Pierro 2011	+	+	+	-	-	+	-	+
Ficarra 2009	+	-	+	-	-	-	-	+
Malcom 2010	+	-	+	-	+	+	+	+

**Resumen del riesgo de sesgo en las revisiones sistemáticas incluidas para ítem de calidad considerado**

	Tema claramente definido	Búsqueda de estudios adecuada	Inclusión de estudios imparciales y pertinentes	Valoración de la calidad de los estudios	Combinación de resultados	Resultado global	Precisión de los resultados
Coelho 2010	+	-	-	-	-	-	-
Ficarra 2009	+	+	-	-	-	-	-
Peinemann 2011	+	+	+	+	+	-	+

## Anexo 4: Índice de Charlson

Lista de comorbilidades de acuerdo con la puntuación del índice de comorbilidad de Charlson		
Proceso	Puntuación	Nº de pacientes (%)
Infarto agudo de miocardio	1	33 (17,7)
Insuficiencia cardíaca congestiva	1	20 (10,8)
Enfermedad arterial periférica (isquemia miembro inferior)	1	70 (37,6)
Enfermedad vascular cerebral	1	39 (21,0)
Demencia	1	14 (7,6)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1	41 (22,0)
Conectivopatía	1	4 (2,2)
Úlcera gastroduodenal	1	18 (9,7)
Hepatopatía crónica leve	1	2 (1,1)
Diabetes	1	19 (10,2)
Hemiplejía	2	2 (1,1)
Insuficiencia renal moderada/grave	2	21 (11,3)
Diabetes con lesión orgánica	2	32 (17,2)
Tumor (en los 5 últimos años)	2	20 (10,8)
Linfoma	2	0 (0,0)
Leucemia	2	0 (0,0)
Hepatopatía crónica moderada/grave	3	15 (8,1)
Tumor sólido metastático	6	5 (2,7)
Sida	6	0 (0,0)

## Anexo 5: Herramienta para la toma de decisiones

### Instrucciones para realizar el test

- Lea el test solo, en un momento de tranquilidad y sin ruidos.
- El test está formado por 10 ítems. Cada ítem presenta una frase sobre la enfermedad o su tratamiento.
- Hay frases correctas e incorrectas. Las frases correctas coinciden con lo que ha leído anteriormente sobre la enfermedad y sus opciones de tratamiento. Las frases incorrectas no coinciden con esa información. Su tarea es decidir si la frase es correcta o incorrecta.
- Lea las frases una a una. Después de leer cada una, decida si la frase es correcta o incorrecta. Rodee con un círculo la palabra «Correcta» si piensa que la frase coincide con la información dada en los apartados anteriores. Si cree que es incorrecta, rodee la palabra «Incorrecta».
- Si al leer la frase tiene dudas o no recuerda con exactitud, puede rodear la opción «No sabe».
- Cuando haya respondido a todas las frases, repáselas de nuevo para estar seguro de que no se ha dejado ninguna sin contestar.
- Al terminar el repaso, pase la página y compare sus respuestas, una a una, con la tabla de solución del test.

### Test

1. Las tres opciones pueden ofrecerle la misma expectativa de vida a largo plazo.  
Correcta                      Incorrecta                      No sabe
2. La vigilancia activa consiste en hacer un seguimiento de la evolución del tumor.  
Correcta                      Incorrecta                      No sabe
3. La cirugía extirpa la próstata eliminando la totalidad del tumor.  
Correcta                      Incorrecta                      No sabe

4. La radioterapia destruye las células cancerosas sin necesidad de extirpar la próstata.  
Correcta            Incorrecta            No sabe
5. El riesgo quirúrgico es el mismo en pacientes con enfermedades importantes.  
Correcta            Incorrecta            No sabe
6. La vigilancia activa puede generar ansiedad o angustia en algunos pacientes.  
Correcta            Incorrecta            No sabe
7. La pérdida de erección puede producirse en la cirugía y en la radioterapia.  
Correcta            Incorrecta            No sabe
8. Cuando la cirugía no elimina completamente el tumor es posible utilizar la radioterapia.  
Correcta            Incorrecta            No sabe
9. La incontinencia urinaria es menos frecuente en la radioterapia que en la cirugía.  
Correcta            Incorrecta            No sabe
10. La vigilancia activa permite iniciar otro tratamiento si el cáncer progresa.  
Correcta            Incorrecta            No sabe



