

Supervivencia libre de metástasis en pacientes con cáncer de próstata localizado y localmente avanzado posterior a prostatectomía vs radioterapia: revisión sistemática y meta-análisis

Metastasis-free survival in patients with localized and locally advanced prostate cancer after prostatectomy vs. radiotherapy: Systematic review and meta-analysis

Marcelo Galdos-Bejar ¹, Ivana Belanovic-Ramirez ¹, Alipio Orco-León ¹, Alonso Díaz-Canales ¹, Alvaro Díaz-Canales ¹, Ismael Pardo-Figueroa ¹, Valeria Santander-Alva ¹, Juan Pablo Noel-Meza ¹, Rubén Del Castillo ¹

RESUMEN

Introducción: Tanto la Prostatectomía Radical (RP) como las modalidades radioterapéuticas son opciones terapéuticas adecuadas para el Cáncer de Próstata (PC) localizado. Por esta razón, la Supervivencia Libre de Metástasis (MFS) es un sustituto para comparar ambos enfoques. **Objetivo:** Comparar RP y Radioterapia Externa de Haz (EBRT) en PC localizado utilizando el punto final de MFS. **Material y Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de cuatro bases de datos electrónicas de estudios de cohortes retrospectivos que comparaban estas opciones terapéuticas. El punto final primario fue MFS utilizando la Razón de Peligro (HR). La calidad de los estudios incluidos se evaluó utilizando la "Escala de Newcastle-Ottawa (NOS)", que es adecuada para estudios observacionales de tipo cohortes. **Resultados:** De 42,286 artículos, se incluyeron 8, que comprendían un total de 10,062 pacientes. La radioterapia se administró con terapia hormonal (Terapia de Privación de Andrógenos) en todos los estudios. Las tasas de supervivencia para RP oscilaron entre 66.7% y 93% a los 5 años, mientras que las tasas para EBRT oscilaron entre 58.2% y 81% durante el mismo período. Al realizar el metaanálisis, se encontró que los pacientes que recibieron RP como tratamiento principal tenían un 21% menos de riesgo de desarrollar metástasis a distancia que aquellos que recibieron EBRT, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (IC 0.5-1.24; I²=90.34%; T₂=0.31). **Conclusiones:** Esta revisión sugiere un riesgo no significativamente mayor de metástasis a distancia para los pacientes tratados con radioterapia, particularmente EBRT, en comparación con la cirugía. Al elegir una modalidad terapéutica, se deben considerar otros factores más allá de los puntos finales clínicos.

Palabras clave: cáncer de próstata, prostatectomía, radioterapia, cirugía, metástasis.

ABSTRACT

Introduction: Both Radical Prostatectomy (RP) and radiotherapeutic modalities are suitable therapeutic options for localized Prostate Cancer (PC). For this reason, Metastasis-Free Survival (MFS) is a surrogate to compare both approaches. **Objective:** To compare RP and External Beam Radiotherapy (EBRT) in localized PC using the MFS endpoint. **Material and Methods:** A systematic review of four electronic databases of retrospective cohort studies comparing these therapeutic options was performed. The primary endpoint was MFS using the Hazard Ratio (HR). The quality of the included studies was assessed using the "Newcastle-Ottawa Score (NOS)", which is suitable for observational cohort studies. **Results:** Of 42,286 articles, 8 were included, comprising a total of 10,062 patients. Radiotherapy was administered with hormonal therapy (Androgen Deprivation Therapy) in all studies. Survival rates for RP ranged from 66.7% to 93% at 5 years, while rates for EBRT ranged from 58.2% to 81% during the same period. When performing the meta-analysis, patients who received RP as primary treatment were found to have a 21% lower risk of developing distant metastases than those who received EBRT, although this difference was not statistically significant (CI 0.5-1.24; I²=90.34%; T₂=0.31). **Conclusions:** This review suggests a non-significantly increased risk of distant metastases for patients treated with radiotherapy, particularly EBRT, compared with surgery. When choosing a therapeutic modality, factors other than clinical endpoints should be considered.

Keywords: Prostate cancer, prostatectomy, radiotherapy, surgery, metastasis.

¹ Facultad de Medicina Humana, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. Lima, Perú.

Citar como: Galdos-Bejar M, Belnovic-Ramirez I, Orco-León A, Díaz-Canales A, Díaz-Canales A, Pardo-Figueroa I, Santander-Alva V, Noel-Meza J, Del Castillo R. Supervivencia libre de metástasis en pacientes con cáncer de próstata localizado y localmente avanzado posterior a prostatectomía vs radioterapia: revisión sistemática y meta-análisis. *Interciencia méd.* 2024;14(4): 29-39. DOI: [10.56838/icmed.v14i4.228](https://doi.org/10.56838/icmed.v14i4.228)

Aceptado: 02/03/2024



Esta obra está bajo una licencia internacional [Creative Commons Atribución 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Introducción

El cáncer de próstata (CP) sigue siendo el segundo cáncer más común entre los hombres¹ y representa una de las principales causas de muerte en hombres.² Actualmente, la enfermedad localizada (cT1-cT3N0M0) y localmente avanzada (TAnyNAnyM0) se pueden manejar mediante enfoques quirúrgicos y radioterapéuticos (RT). Entre los métodos quirúrgicos, la prostatectomía radical (RP) es la más comúnmente utilizada, mientras que el enfoque radioterapéutico incluye braquiterapia (BT), radioterapia externa de haz (EBRT) o una combinación de estos.³⁻⁵

La BT utiliza semillas intersticiales dentro de la próstata, con dosis de 90.2 Gy (Convencional) o 79.2 Gy (Alta).⁶ Se puede utilizar como monoterapia (en CP de bajo riesgo) o en combinación con EBRT.⁷ La EBRT es RT aplicada desde el exterior a la glándula prostática y puede utilizarse en cualquier categoría de riesgo de CP,⁸⁻⁹ ya sea como monoterapia o en combinación con BT o terapia de privación de andrógenos (ADT)¹⁰ Sin embargo, debido a la posición anatómica de la próstata cerca de la vejiga y el recto, los efectos secundarios más frecuentes son urinarios (cistitis y uretritis) y gastrointestinales (proctitis y enteritis).¹¹

En cuanto al enfoque quirúrgico, la RP consiste en la extirpación total de la próstata y puede realizarse mediante método abierto, robótico o laparoscópico.¹²⁻¹⁷ Además, la ADT reduce la testosterona y dihidrotestosterona circulantes para que no tengan efecto en las células prostáticas malignas.¹⁸

Existen muchos resultados para evaluar cuál tratamiento es más beneficioso para prevenir la progresión del cáncer de próstata, uno de los cuales es la Supervivencia Libre de Metástasis (MFS). Según el Instituto Nacional de Salud, la supervivencia libre de metástasis es "el tiempo desde el inicio del tratamiento del cáncer en el que un paciente todavía está vivo y el cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo".¹⁹

Uno de los resultados más utilizados para evaluar en la comparación de tratamientos oncológicos es la Supervivencia Global (OS), y la MFS es un sustituto adecuado de la OS en el CP²⁰⁻²¹ debido a la baja mortalidad y la lenta progresión de la enfermedad

en comparación con otras neoplasias malignas. Por lo tanto, el uso de la MFS permite observar un gran número de eventos de manera más temprana.

Actualmente, existe incertidumbre sobre qué enfoque representa un mayor beneficio para el paciente, dado que hasta la fecha y según los datos del NCCN, todos los enfoques propuestos para el CP localizado (RT y RP) tienen el mismo nivel de evidencia y no hay suficientes ensayos clínicos con resultados concluyentes para preferir uno sobre el otro.

Hasta donde llega nuestro conocimiento, esta es la revisión sistemática más extensa realizada hasta la fecha. Además, el presente estudio analizó el resultado de la MFS, que es uno de los principales resultados oncológicos que permite evaluar la eficacia de todos los diferentes tratamientos utilizados en pacientes diagnosticados con CP.²²⁻²³

Diseño y métodos

Tipos de estudios y participantes

Revisión sistemática centrada en la intervención. Se incluyeron estudios de cohortes retrospectivos. Los participantes fueron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histológico de cáncer de próstata (PC) localizado (cT1-cT3N0M0) o localmente avanzado (TcualquierNcualquierM0).

Desenlace

El desenlace fue el riesgo de Supervivencia Libre de Metástasis (MFS) a los 5 y 10 años de seguimiento entre el tratamiento quirúrgico (todos los enfoques de RP con o sin linfadenectomía bilateral) y los tratamientos de RT (EBRT, BT o ambos, con o sin ADT) con intención curativa.

Métodos de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre tratamientos primarios (EBRT, BT o RP) para PC localizado y localmente avanzado. Para este fin, los autores buscaron estudios elegibles utilizando búsquedas electrónicas (Pubmed, Medline, Scopus y Embase) desde 1990 hasta la fecha actual.

Criterios de selección

Se incluyeron pacientes masculinos con diagnóstico de PC. Solo se incluyeron pacientes con enfermedad localizada o localmente avanzada

(M0). Se incluyeron todos los estudios que comparaban al menos 2 regímenes terapéuticos con intención curativa para pacientes con PC. Por lo tanto, si se comparaban más tipos de tratamientos quirúrgicos o radioterapéuticos, o una combinación de modalidades radioterapéuticas, también se incluyeron. Se consideraron los estudios publicados desde 1990 en adelante. No se incluyeron los siguientes: informes de casos, resúmenes de conferencias, publicaciones duplicadas, series de casos de un solo brazo, investigaciones transversales, revisiones de alcance, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos.

Cribado y selección de estudios

Los títulos y resúmenes resultantes de la búsqueda bibliográfica se exportaron al software de gestión de referencias Endnote 20, se eliminaron los duplicados (J.P.N.M e I.P.F.). Posteriormente, se analizaron en "Rayyan QCRI" por dos grupos

independientes de revisores (M.G.B. y A.D.C.). Una vez determinada la literatura potencial para incluir en la revisión, el texto completo fue leído por dos autores (I.B.R. y A.D.C.). Si un artículo no cumplía con al menos uno de los criterios de selección, se excluía. Al mismo tiempo, se realizó una búsqueda secundaria de literatura sobre los estudios seleccionados para la revisión del texto completo y, si el artículo cumplía con todos los criterios de selección, se incluía en la revisión sistemática.

Una vez completados todos los pasos mencionados anteriormente, se extrajeron los datos de cada artículo. La información se recopiló utilizando un formulario de recopilación de datos. En caso de desacuerdo sobre la inclusión/exclusión de un artículo, se discutió entre todos los autores para llegar a un consenso. El proceso de selección de estudios se representa en el diagrama de flujo PRISMA (Figura 1).

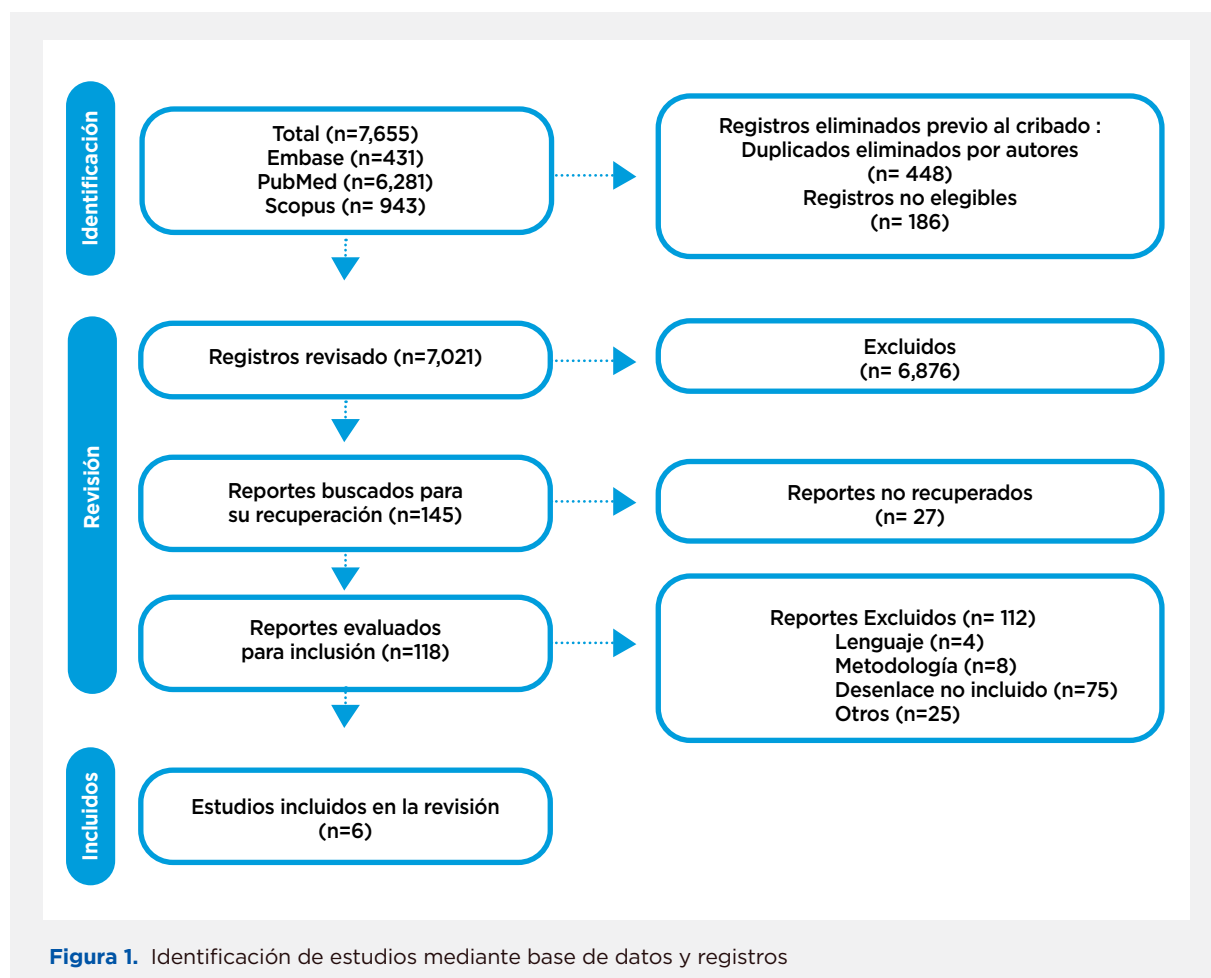


Figura 1. Identificación de estudios mediante base de datos y registros

Medidas de efecto

Para los resultados de supervivencia, se consideraron 5 o 10 años de seguimiento como puntos finales, mientras que para el análisis de supervivencia se consideró la Razón de Peligro (HR) con un Intervalo de Confianza (CI) del 95%.

Extracción y análisis de datos

Se utilizó un archivo estandarizado para extraer los datos de los artículos seleccionados. Este archivo está compuesto por los siguientes elementos: Título, Autor, Años, País, Instituciones; información de seguimiento incluyendo reclutamiento; características de los grupos de comparación; plan de análisis; características demográficas y clínicas (como etapa TNM, puntaje de Gleason, PSA basal, comorbilidades y tratamiento adyuvante, edad y categoría de riesgo); pérdidas de participantes; criterios de elegibilidad; número de participantes en cada brazo de comparación; etnia; una explicación detallada de cada intervención; fuentes de financiamiento; y Conflictos de Interés. La información obtenida de los artículos seleccionados se combinó utilizando el software Review Manager 5.4 (RevMan 5.4) (The Cochrane Collaboration, Copenhague, Dinamarca). Se analizaron los resultados de tiempo hasta el evento como tasa de peligro (HR), proporciones y sus correspondientes CI o los datos brutos

para calcular la tasa. Para la síntesis cuantitativa se utilizó un modelo de efectos aleatorios. La heterogeneidad del estudio se evaluó utilizando la estadística I^2 ; los valores por encima del 60% se consideraron como signo de heterogeneidad grave. También se informó el cuadrado Tau para medir la variación entre estudios. Se utilizó un modelo de efectos aleatorios en todos los casos en los que se pudo realizar una síntesis de los resultados. Se realizó un análisis de subgrupos para encontrar la fuente de heterogeneidad según las características presentadas en cada estudio.

Informe de evaluación de calidad

La calidad del estudio se evaluó utilizando la "Escala de Newcastle-Ottawa (NOS)" adecuada para estudios de cohortes observacionales. Dos autores (I.B.R y A.D.C) utilizaron la herramienta de forma independiente. No hubo desacuerdos durante el proceso. El NOS utilizó tres dominios para la evaluación que podrían tener un máximo de 9 puntos para el menor riesgo de sesgo y un mínimo de 0 puntos para el mayor riesgo de sesgo.²⁴ Estos fueron selección de grupos de estudio (máximo 4 puntos), comparabilidad de grupos (máximo 2 puntos) y determinación de resultados o exposiciones (máximo 3 puntos) (Tabla 1).

Tabla 1

Evaluación de la calidad de los artículos identificados en la revisión sistemática mediante la escala de New-Castle Ottawa para estudios de cohortes

	Selección				Comparación	Desenlace			
	Representatividad de la cohorte expuesta	Selección de la cohorte no expuesta	Determinación de la exposición	Desenlace de interés		Comparabilidad de las cohortes	Evaluación de los desenlaces	Seguimiento adecuado	
Yamamoto et al. (2013) [28]	1	1	1	1	2	1	1	1	9/9
Boorjian et al. (2011) [29]	1	1	1	1	2	1	1	1	9/9
Zelevsky et al. (2010) [30]	1	1	1	1	2	1	1	1	9/9
Emam et al. (2020) [31]	1	1	1	1	1	1	1	1	8/9
Chul Koo et al. (2018) [32]	1	1	1	1	1	1	1	1	8/9
Reichard et al. (2016)[33]	1	1	1	1	2	1	1	1	9/9
Kishan et al. (2018) [34]	1	1	1	1	1	1	1	1	8/9
Markovina et al. (2017) [35]	1	1	1	1	2	1	1	1	9/9

Los artículos con una puntuación igual o mayor a 7 se consideraron estudios de "bajo riesgo de sesgo", aquellos con una puntuación de 4-6 se consideraron de "alto riesgo de sesgo"; y 0-3 para "muy alto riesgo de sesgo".²⁵ Se utilizó la metodología GRADE para evaluar la calidad de la evidencia²⁶ y el marco para estimaciones de incidencia en el contexto de estudios pronósticos.²⁷

Investigación de sesgos

Se evaluó el sesgo de publicación utilizando gráficos de embudo y la prueba de Egger, valores de $P < 0.10$ se consideraron un signo de sesgo de publicación. Se tuvieron en cuenta variables de confusión potenciales como la etapa TNM, el puntaje de Gleason, el PSA basal, las comorbilidades y el tratamiento adyuvante, la edad y la categoría de riesgo en los estudios seleccionados.

Consideraciones éticas

El estudio no implica la participación de sujetos humanos, ya que se trata de una revisión sistemática y se utilizarán bases de datos secundarias. Sin embargo, este proyecto se registrará en PROSPERO (Registro Internacional Prospectivo de Revisiones Sistemáticas). Asimismo, el

protocolo de la presente revisión sistemática se presentó y aprobó por el comité de ética de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC). La información recopilada no será comercializada ni explotada.

Resultados

Del número total de estudios encontrados en la búsqueda bibliográfica (42,286), se incluyeron 8 estudios (**Figura 1**) con 10,062 pacientes (**Figura 1**). Las características de los estudios incluidos se muestran en la **Tabla 2**. Se incluyeron ocho estudios que comparaban RP con EBRT. Todos fueron cohortes retrospectivas. La RT se administró con ADT en todos los estudios incluidos, mientras que la dosis estándar fue >70 Gy en todos los estudios incluidos.

Por otro lado, solo 3 estudios especificaron el procedimiento quirúrgico utilizado en RP, con disección de ganglios linfáticos pélvicos,^{30,32,33} retropúbico,³² abierto³³ y robótico.^{32,33} También se pueden ver los porcentajes de supervivencia absoluta en la **Tabla 3**. Las tasas de supervivencia oscilaron entre el 66.7% y el 93% a los 5 años para RP, y entre el 58.2% y el 81% para EBRT en el mismo período de tiempo.

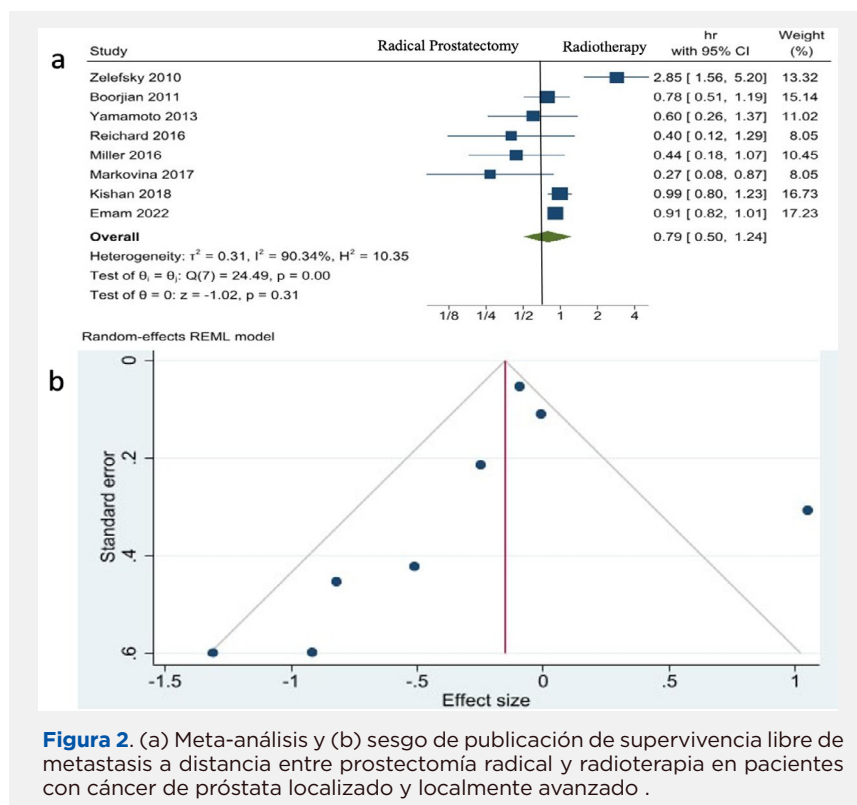


Figura 2. (a) Meta-análisis y (b) sesgo de publicación de supervivencia libre de metástasis a distancia entre prostatectomía radical y radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localizado y localmente avanzado.

Tabla 2
Características de estudios incluidos

Autor	Tamaño de estudio		Modalidad de radiación	Método quirúrgico	Hormonoterapia	Seguimiento (meses)		Estadio clínico	Grupo de riesgo
	Cirugía	Radiación				Cirugía	Radiación		
Yamamoto et al. (2013) [28]	112	119	EBRT	NA	TDA en 187 pacientes	93	85	T3a - T3b NOMO	Alto
Boorjian et al. (2011) [29]	1 238	609	EBRT	NA	TDA con EBRT	122.4	86.4	T1a - T4 NOMO	Alto
Zelevsky et al. (2010) [30]	1 318	1 062	EBRT	PR con RNLP	56% de pacientes con EBRT	61.1	60.0	T1c - T3b NOMO	Alto, intermedio y bajo
Emam et al. (2020) [31]	291	44	EBRT	NA	96% de pacientes con EBRT	61.2	39.6	T1 - T3 NOMO	Alto
Chul Koo et al. (2018) [32]	2 521	507	EBRT	Retropúbica o robotica con RNLP	79% de pacientes con EBRT	69.0	60.5	T1 - T4 NOMO	Intermedio y bajo
Reichard et al. (2016) [33]	231	72	EBRT	Abierta y robotica con RNLP	39% de pacientes con PR y todos los pacientes con EBRT	79	87	T1 - T4 NOMO	Alto y muy alto
Kishan et al. (2018) [34]	639	1 170	EBRT Y EBRT + BT	NA	89% de pacientes con EBRT y 92% de EBRT + BT	50.4	61.2 y 75.6	T1c - T4 NOMO	Alto
Markovina et al. (2017) [35]	64	64	EBRT	NA	6.5% de pacientes con PR y 80% de pacientes con EBRT	41	51.4	T1 - T3 NOMO	Alto

En cuanto a los principales hallazgos de la presente revisión sistemática, al realizar el metaanálisis (**Figura 2**), encontramos que los pacientes tratados con RP como tratamiento primario tienen un 21% menos de riesgo de desarrollar metástasis a distancia que aquellos tratados con EBRT, una diferencia que no es estadísticamente significativa. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que todos los estudios considerados fueron estudios de cohortes retrospectivas y que los grupos son difícilmente comparables, ya que aquellos tratados con RT recibieron principalmente ADT.

Respecto al resultado de MFS en radioterapia y cirugía para el cáncer de próstata, la estimación general se calculó en 0.79 (0.5-1.24). También podemos decir que encontramos tanto heterogeneidad estadística como clínica ($I^2=90.34\%$; $T^2=0.31$) en los estudios incluidos. No hubo indicación de efectos de estudios pequeños para MFS (prueba de Egger $p=0.1188$).

Tabla 3
Porcentajes absolutos de supervivencia libre de metástasis a distancia de los estudios incluidos

Autor (año)	Características	Comparación de tratamientos	Supervivencia Libre de Metástasis a distancia	
			RP	EBRT
Yamamoto et al. (2013) [28]	T3a - T3b NOMO Alto Riesgo	PR vs EBRT	10 años: 73.9%	10 años: 88.2%
Boorjian et al. (2011) [29]	T1a - T4 NOMO Alto Riesgo	PR vs EBRT	5 años: 93% 10 años: 85%	5 años: 91% 10 años: 81%
Zelevsky et al. (2010) [30]	T1c - T3b NOMO Alto, intermedio y bajo riesgo	PR vs EBRT	8 años: 97%	8 años: 93%
Emam et al. (2020) [31]	T1 - T3 NOMO Alto riesgo	PR vs EBRT	3 años: 80% 5 años: 77%	3 años: 91% 5 años: 91%
Chul Koo et al. (2018) [32]	T1 - T4 NOMO Alto, intermedio y bajo riesgo	PR vs EBRT	5 años: 66.7%	5 años: 58.3%
Reichard et al. (2016)[33]	T1 - T4 NOMO Alto y muy alto riesgo	PR vs EBRT	5 años: 89.1%	5 años: 88.3%
Kishan et al. (2018) [34]	T1c - T4 NOMO Alto riesgo Gleason 9 - 10	PR vs EBRT vs EBRT + BT	5 años: 75%	5 años EBRT: 76% 5 años: EBRT + BT: 92%
Markovina et al. (2017) [35]	T1 - T3 NOMO Alto riesgo	PR vs EBRT	NA	NA

Discusión

La presente revisión sistemática incluyó ocho estudios con 10,062 pacientes, de los cuales 6,414 (63.74%) recibieron RP y 3,648 (36.26%) recibieron RT. Se encontró que los pacientes tratados con RP como tratamiento primario con intención curativa tienen un 28% menos de riesgo de metástasis a distancia que aquellos pacientes tratados con diferentes modalidades radioterapéuticas, principalmente con EBRT en monoterapia en el PC clínicamente localizado, sin embargo, esta diferencia no es significativa. Todos los estudios incluidos fueron de metodología retrospectiva de cohortes, lo que representa un sesgo de selección importante, la mayoría de ellos (6/8) realizados en los Estados Unidos. Además, 5/8 de los estudios revisados incluyeron solo pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo, mientras que solo uno consideró los grados de Gleason 9 y 10.

A pesar de la evidencia disponible en la literatura, el manejo del PC no metastásico sigue siendo un tema de discusión y debate en la actualidad. Un metaanálisis³⁶ en PC localizado encontró además que la RT se asoció con un mayor riesgo de mortalidad

general (HR 1.63; IC del 95% 1.54 - 1.73) y mortalidad específica por cáncer de próstata (HR 2.08; IC del 95% 1.76 - 2.47) en comparación con la RP. Otras revisiones³⁷ también encontraron que el tratamiento quirúrgico tiene una mejor supervivencia en comparación con el manejo expectante (HR 0.63; IC del 95% 0.45 - 0.87), así como la RT. Podemos complementar esto con otra revisión sistemática³⁸ en pacientes de alto riesgo, que muestra una mortalidad específica por cáncer estadísticamente significativa mejor en pacientes con RP en comparación con aquellos pacientes tratados con EBRT o BT (HR 0.51; IC del 95% 0.30 - 0.73). A pesar de esto, otro metaanálisis³⁹ que analizó el resultado de supervivencia general no encontró evidencia de superioridad entre los tratamientos quirúrgicos y radioterapéuticos para PC localizado. Vale la pena mencionar que esta revisión sistemática consideró una búsqueda más pequeña en comparación con las revisiones sistemáticas mencionadas anteriormente. Además de los resultados no significativos de esta revisión sistemática en MFS, podemos mencionar que persiste una evidencia similar tanto en RP como en EBRT o BT en PC.

El ensayo clínico Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT)^{40,41} encontró una mayor mortalidad en aquellos pacientes tratados con RT en comparación con RP (0.73% vs. 0.67%), además, ambos tratamientos tuvieron una mortalidad más baja que la Monitorización Activa (1.85%). sin embargo, este ensayo clínico también estudió la metástasis a distancia, encontrando una fuerte evidencia de mayor metástasis en la Monitorización Activa (5.6%) en comparación con RP (2.4%) y RT (2.7%). Tanto un ensayo ProtecT como un ensayo clínico de fase III⁴² no encontraron diferencias significativas entre RP y RT, lo que es consistente con nuestros resultados.

Hasta donde sabemos, este es el primer metaanálisis que compara tratamientos quirúrgicos y radioterapéuticos en PC clínicamente localizado que considera MFS como resultado. A pesar de encontrar resultados no significativos de una menor MFS en pacientes tratados con RP, lo que coincide con algunas revisiones que consideraron otros resultados como la supervivencia general, podemos mencionar que hasta la fecha no hay una diferencia significativa en la literatura entre RP y EBRT en términos de resultados oncológicos como MFS, OS o mortalidad asociada con el cáncer de próstata.

Vale la pena mencionar que en todos los estudios incluidos en la presente revisión sistemática, la mayoría o todos los pacientes tratados con EBRT recibieron ADT. Una revisión sistemática⁴³ de ensayos aleatorios encontró que la combinación de ADT con EBRT mejora la supervivencia libre de recaídas y la supervivencia general. Sin embargo, esta revisión solo incluyó pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo localizado. Por lo tanto, la adición de ADT en pacientes con RT dificulta la comparación con el enfoque quirúrgico.

Como hallazgo secundario, se encontró que el porcentaje de MFS a 5 años para aquellos pacientes tratados con RP estaba entre el 66.7%³² y el 93%,²⁹ y a los 10 años se encontró entre el 73.9%²⁸ y el 85%,²⁹ mientras que para aquellos tratados con RT a los 5 años se encontró entre el 58.3%³² y el 91%,²⁹ y a los 10 años entre el 81% y el 88.8%,²⁹ mientras que para aquellos tratados con RT a los 5 años se encontró entre el 58.3%³² y el 91%,²⁹ y a los 10 años entre el 81%²⁹ y el 8.9%.²⁸

Las tasas de mortalidad después del tratamiento del CP localizado muestran resultados prometedores de supervivencia, con tasas de supervivencia a 5 años del 100% y del 98.5% para RP y RT, respectivamente.⁴⁴ Del mismo modo, otros estudios reportan altas tasas de supervivencia global a los 10 años, alcanzando el 95% y el 88% para tratamientos quirúrgicos y radioterapéuticos, e incluso tasas más altas del 98.2% y del 97.1%, respectivamente.^{45,46} Estos hallazgos sugieren que el resultado de la supervivencia libre de metástasis a distancia (MFS, por sus siglas en inglés) puede ser más observable que la supervivencia general, lo que lo convierte en un sustituto adecuado para evaluar los tratamientos para el CP.

Según el ensayo ProtecT, se observó progresión clínica en 198 participantes, con un 38% y un 62% siendo de bajo y de riesgo intermedio/alto, respectivamente. Factores como los niveles de PSA, el grado de Gleason, el estadio clínico, el grupo de riesgo, el tamaño del tumor y la invasión perineural se asociaron con una mayor progresión de la enfermedad, mostrando diferencias estadísticamente significativas.⁴⁷ Aunque la evaluación de estas variables se incluyó, no fue uniforme en todos los estudios, lo que podría afectar los resultados presentados en la revisión sistemática. Otros factores clínicos y quirúrgicos también influyen en la progresión clínica de los pacientes con CP localizado.

Además de los resultados oncológicos como la mortalidad general y la supervivencia libre de metástasis a distancia, la supervivencia libre de fracaso bioquímico es una consideración importante al elegir el tratamiento para el cáncer de próstata localizado. Algunos estudios encontraron que la RT se asociaba con un mayor riesgo de fracaso bioquímico, especialmente en pacientes con grado de Gleason 9-10 y en aquellos con riesgo intermedio y bajo, aunque en este último grupo, la RP se comparó con la Braquiterapia de Baja Dosis (BT). Sin embargo, existe controversia ya que otras investigaciones sugieren que la RT se asocia con una mejor supervivencia libre de fracaso bioquímico y que el fracaso bioquímico puede ser mayor en aquellos tratados quirúrgicamente.

Es importante tener en cuenta que la RP se asocia más con la toxicidad genitourinaria, especialmente la incontinencia urinaria, mientras que los tratamientos radioterapéuticos se asocian más con la toxicidad

gastrointestinal como el sangrado rectal. Sin embargo, la toxicidad asociada con los tratamientos quirúrgicos tiende a ser mayor en comparación con los tratamientos radioterapéuticos en el cáncer de próstata. Esto resalta la importancia de considerar no solo los resultados oncológicos sino también la toxicidad del tratamiento al elegir el tratamiento adecuado para cada paciente.

A pesar de las controversias anteriores, esta revisión sistemática tiene limitaciones. Los autores solo tuvieron acceso a material en línea disponible de forma gratuita, y la inclusión solo de estudios de cohortes retrospectivos plantea un alto riesgo de sesgo de selección. Además, la inclusión de pacientes que recibieron ADT junto con RT dificulta la comparación con RP. Además, la mayoría de los estudios son de los Estados Unidos, lo que limita la generalización de los resultados a otros países.

Finalmente, no realizamos subanálisis de grupos específicos con posibles áreas de sesgo, como factores asociados como la modalidad de RT, la duración del seguimiento, la categoría de riesgo, etc.

Para futuras investigaciones, a pesar de encontrar una amplia literatura e incluso varias revisiones sistemáticas con resultados de supervivencia general y mortalidad específica por cáncer, otros resultados como la supervivencia libre de fracaso bioquímico, los efectos adversos asociados al tratamiento y también la perspectiva de los pacientes y cómo los tratamientos pueden afectar su calidad de vida, así como la investigación de coste-eficacia, deberían ser considerados. Además, se recomienda implementar metodologías prospectivas que permitan una comparación más equitativa de los tratamientos quirúrgicos y radioterapéuticos para el CP localizado.

A pesar de las limitaciones mencionadas anteriormente, los resultados de la presente revisión sistemática brindan apoyo en la toma de decisiones al elegir un tratamiento para pacientes con CP localizado, en comparación con otras revisiones sistemáticas y ensayos clínicos que consideran tanto el resultado metastásico como la supervivencia general y la mortalidad específica por cáncer. Sin embargo, existen otros resultados, como el fracaso bioquímico, que siguen siendo controvertidos entre los tratamientos radioterapéuticos y quirúrgicos, y

que, junto con el resultado de los efectos adversos gastrointestinales/genitourinarios, son parte integral de la elección del mejor tratamiento para los pacientes.

Conclusiones

A pesar de observar un mayor porcentaje de resultado de MFS en pacientes tratados con RT, no encontramos diferencias estadísticamente significativas, lo que coincide con la literatura revisada en relación con otros resultados oncológicos. Al interpretar los resultados, se debe tener en cuenta que los estudios incluidos fueron retrospectivos en su metodología y que la mayoría de los que recibieron RT también recibieron ADT.

Financiamiento

El estudio no contó con financiamiento.

Conflictos de interés

Ninguno declarado por los autores.

Correspondencia:

Marcelo Galdos Bejar
Jr. El Cortijo 350, 15023,
Lima - Perú.

E-mail: marcelogaldos123@gmail.com

Bibliografía

1. IARC Publications Website - World Cancer Report, [updated 2023 May 16]. <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-CancerReports/World-Cancer-Report-2014>.
2. WHO. Org. USA: GLOBOCAN 2023, International Agency for Research on [Updated 2023]. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>.
3. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology: Prostate Cancer, version 2.2022. [Updated 2022 Nov] <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/17/5/article-p479.xml>.
4. Onof B, Bhat S, Rogers T, et al. Salvage robot-assisted laparoscopic prostatectomy: does primary treatment make a difference? *Journal of Urology* 2019;201(4):e1117.
5. Lavardeire J, Gomez J, Cusan L, et al. Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* 1997;37: 247-52.
6. Williamson J. What's new in brachytherapy? *Journal of the American College of Radiology* 2005;2(1):86-9
7. Cancer.org. Radiation therapy for prostate cancer. 2022 [Updated Jan 2022]. <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/treating/radiation-therapy.html>.
8. Daly T. Evolution of definitive external beam radiation therapy in the treatment of prostate cancer. *World Journal of Urology* 2019;38(3):565-91.
9. Gay, HA, Michalski, JM. Radiation therapy for prostate cancer. *Missouri medicine* 2018; 115: 146-50.
10. Denmeade S, Isaacs J. A history of prostate cancer treatment. *Nature Reviews Cancer* 2002;2(5):389-96.
11. Daly T. Evolution of definitive external beam radiation therapy in the treatment of prostate cancer. *World Journal of Urology* 2019;38(3):565-91.
12. Hopkinsmedicine.org. Radical Prostatectomy 2022 [Updated Jan 2022; cited 18 February 2022]. <https://n9.cl/fy4zn>. Accessed 18 Nov 2022
13. Cancer.org. Surgery for Prostate Cancer. [Updated Jan 2022; cited 18 February 2022]. <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/treating/surgery.html>. Accessed 18 Nov 2022
14. Herranz-Amo F. Radical retropubic prostatectomy: origins and evolution of the technique. *Actas Urol Esp* 2020;44(6):408-16.
15. Semerjian A, Pavlovich C. Extraperitoneal robot-assisted radical prostatectomy: indicaciones, technique and outcomes. *Curr Urol Rep* 2017; 18(6):42.
16. Cathelineai X, Sanchez-Salas R, Barret E, et al. Radical prostatectomy" evolution of surgical technique from the laparoscopic point of view. *Int Braz J Urol* 2010; 36(2): 129-39.
17. Lepor H. A review of surgical techniques for radical prostatectomy. *Reviews in urology* 2005; 7(2): S11-7.
18. Shafi A, Yen A, Weigel N. Androgen receptors in hormone-dependent and castration-resistant prostate cancer. *Pharmacol Ther* 2013;140(3):223-38.
19. NCI.org. National Cancer Institute. 2022 [Updated Jan 2022; cited 9 June 2022]. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/metastasis-free-survival>. Accessed June 2022
20. Xie W, Regan M, Buyse M, et al. Metastasis-Free survival is a strong surrogate of overall survival in localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35(27):3097-104.
21. Schweizer M, Zhou X, Wang H, et al. Metastasis-free survival is associated with overall survival in men with PSA-recurrent prostate cancer treated with deferred androgen deprivation therapy. *Annals of Oncology* 2013;24(11):2881-6.
22. Xie W, Regan M, Buyse M, et al. Metastasis-free survival is a strong surrogate of overall survival in localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35(27):3097-104.
23. Ali A, Hoyle A, Haran A, et al. association of bone metastasis burden with survival benefit from prostate radiotherapy in patients with newly diagnosed with metastatic prostate cancer: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021; 7(4):555-63
24. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010;25(9):603-5.
25. Ka-Lok C, Mertz D, Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers to authors assessments. *BMC Med Res Methodol* 2014;1(4):45.
26. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2018; 64(4):401-6.
27. Iorio A, Spencer FA, Falavigna M, et al. Use of GRADE for assessment of evidence about prognosis: rating confidence in estimates of event rates in broad categories of patients. *BMJ* 2015;350
28. Yamamoto S, Kawakami S, Yonese J, et al. Long-term oncological outcome in men with T3 prostate cancer: radical prostatectomy versus external-beam radiation therapy at a single institution. *International Journal of Clinical Oncology* 2014;19(6):1085-91.
29. Boorjian SA, Karnes RJ, Viterbo R, et al. Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer. *Cancer* 2011;117(13):2883-91.
30. Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM, et al. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: A comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(9):1508-13.
31. Emam A, Hermann G, Attwood K, et al. Oncologic outcome of radical prostatectomy versus radiotherapy as primary treatment for high and very high risk localized prostate cancer. *Prostate* 2021;81(4):223-30.

32. Koo KC, Lee SH, Cho SY, et al. Cancer-specific mortality among Korean men with localized or locally advanced prostate cancer treated with radical prostatectomy versus radiotherapy: A multi-center study using propensity scoring and competing risk regression analyses. *European Urology Supplements* 2017;16(10):e2659.
33. Reichard CA, Hoffman KE, Tang C, et al. Radical prostatectomy or radiotherapy for high- and very high-risk prostate cancer: a multidisciplinary prostate cancer clinic experience of patients eligible for either treatment. *BJU International* 2019;124(5):811-9.
34. Kishan AU, Cook RR, Ciezki JP, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or external beam radiotherapy with brachytherapy boost and disease progression and mortality in patients with gleason score 9-10 prostate cancer. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2018;319(9):896-905.
35. Markovina S, Meeks MW, Badiyan S, et al. Superior metastasis-free survival for patients with high-risk prostate cancer treated with definitive radiation therapy compared to radical prostatectomy: A propensity score-matched analysis. *Advances in Radiation Oncology* 2018; 3:190-6.
36. Wallis CJD, Saskin R, Choo R, et al. surgery versus radiotherapy for clinically-localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Urology* 2016; 70:21-30.
37. Jayadevappa R, Chhatre S, Wong YN, et al. Comparative effectiveness of prostate cancer treatments for patient-centered outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2017;96(18).
38. Lei JH, Liu LR, Wei Q, et al. Systematic review and meta-analysis of the survival outcomes of first-line treatment options in high-risk prostate cancer. *Sci Rep* 2015; 5:7713.
39. Xiong T, Turner RM, Wei Y, et al. Comparative efficacy and safety of treatments for localized prostate cancer: An application of network meta-analysis. *BMJ Open*. 2014;4(5):1-11.
40. Neal DE, Metcalfe C, Donovan JL, et al. Ten-year mortality, disease progression, and treatment-related side effects in men with localised prostate cancer from the protect randomised controlled trial according to treatment received. *European Urology* 2020;77(3):320-30.
41. Sutton E, Lane JA, Davis M, et al. Men's experiences of radiotherapy treatment for localized prostate cancer and its long-term treatment side effects: a longitudinal qualitative study. *Cancer Causes and Control* 2021;32(3):261-9.
42. Stasi SM, Giannantoni A, Valenti M, et al. Multicenter, randomized, phase III trial comparing radical retropubic prostatectomy with conventional external beam radiotherapy for localized prostate cancer: An interim report. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 24 (18S): 4607-8.
43. Tosco L, Briganti A, D'amico AV, et al. systematic review of systemic therapies and therapeutic combinations with local treatments for high-risk localized prostate cancer. *European Urology* 2019;75(1):44-60.
44. Westover K, Chen MH, Moul J, et al. Radical prostatectomy vs radiation therapy and androgen-suppression therapy in high-risk prostate cancer. *BJU Int* 2012; 110:1116-21.
45. Cooperberg MR, Vickers AJ, Broering JM, Carroll PR. Comparative risk-adjusted mortality outcomes following primary surgery, radiation therapy, or androgen deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer* 2015;116(22):5226-34.
46. Kibel AS, Ciezki JP, Klein EA, et al. Survival among men with clinically localized prostate cancer treated with radical prostatectomy or radiation therapy in the prostate specific antigen era. *Journal of Urology* 2012;187(4):1259-65.
47. Bryant RJ, Oxley J, Young GJ, et al. The ProtecT trial: analysis of the patient cohort, baseline risk stratification and disease progression. *BJU International* 2020;125(4):506-14.