

TRABAJO FIN DE GRADO

RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA CLÍNICAMENTE LOCALIZADO

Alumno: Adrián Compañón Herce
Director: Javier Valencia Julve

Facultad de Medicina 2015

Contenido

I.	ABSTRACT	3
II.	INTRODUCCIÓN.....	4
III.	MATERIAL Y MÉTODOS	10
IV.	RESULTADOS	13
A.	APARTADO 1: RESULTADOS GENERALES.....	15
1.	CIRUGÍA VS RADIOTERAPIA.....	15
2.	DIFERENTES TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA.....	17
3.	RADIOTERAPIA VS ESPERA VIGILANTE	20
B.	APARTADO 2: CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE.....	20
1.	CIRUGÍA VS RADIOTERAPIA.....	21
2.	DIFERENTES TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA.....	23
3.	RADIOTERAPIA VS ESPERA VIGILANTE	24
C.	APARTADO 3: CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR.....	25
1.	CIRUGÍA VS RADIOTERAPIA.....	25
2.	DIFERENTES TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA.....	27
3.	RADIOTERAPIA VS ESPERA VIGILANTE	28
V.	DISCUSIÓN.....	29
A.	APARTADO 1.....	29
B.	APARTADO 2.....	30
C.	APARTADO 3.....	32
D.	LIMITACIONES DE LA EVIDENCIA.....	32
VI.	CONCLUSIONES	34
VII.	BIBLIOGRAFÍA	36

I. ABSTRACT

El cáncer de próstata es el tumor maligno más frecuente del aparato genitourinario masculino y el segundo en frecuencia general, después del pulmonar. Varias son las opciones de tratamiento disponibles, especialmente en los tumores localizados, todas ellas con ventajas e inconvenientes, lo que en muchas ocasiones hace difícil elegir el óptimo tratamiento para cada tipo de paciente y tumor. El objetivo de este informe fue sintetizar los principales resultados comparativos de mortalidad global, supervivencia o mortalidad específica entre las diferentes técnicas terapéuticas existentes para el cáncer de próstata clínicamente localizado. Para ello se recurrió a una revisión sistemática de eficacia comparativa: "Therapies for Clinically Localized Prostate Cancer: Update of a 2008 Systematic Review", y se dispuso de 21 de sus estudios, que respondieron a los objetivos de dicho informe. Estos objetivos consistieron principalmente en comparar la cirugía, la radioterapia externa, la braquiterapia y la espera vigilante entre sí. El tratamiento quirúrgico más utilizado fue la prostatectomía radical (RP). Las técnicas de radioterapia englobaron principalmente la radioterapia de haz externo (EBRT) (en términos generales) y la radioterapia conformacional en 3D (3D-CRT), radioterapia de intensidad modulada (IMRT), radioterapia conformacional en 3D más radioterapia de intensidad modulada (3D-CRT+IMRT), radioterapia de haz externo más braquiterapia (EBRT+BT), radioterapia de haz externo más antiandrógenos (EBRT+ADT) y radioterapia conformacional en 3D más antiandrógenos (3D-CRT+ADT) (en términos específicos), además de la braquiterapia (BT). Otra de las técnicas a comparar fue la espera vigilante (WW). Las comparaciones se subdividieron en tres apartados. En primer lugar se compararon los tratamientos de una manera generalizada, y a continuación se compararon en base a las características del paciente y a las del tumor. El grado de evidencia de los resultados fue reportado en caso de la mortalidad global o supervivencia, mortalidad específica y calidad de vida. En este informe se intentó exponer los resultados, así como plantear los beneficios de una y otra terapia. Así, si bien una limitada evidencia parece favorecer la cirugía sobre la espera vigilante o la radioterapia externa, la BT sobre la EBRT, o la EBRT+ADT sobre la EBRT, los pacientes con más probabilidades de beneficiarse del tratamiento y la aplicabilidad de estos resultados de los estudios en la práctica clínica siguen siendo todavía inciertas, requiriendo por ello más cantidad de estudios. Además, todos los tratamientos actualmente disponibles para el cáncer de próstata clínicamente localizado pueden ocasionar complicaciones, incluyendo la disfunción sexual, urinaria e intestinal. Por ello, los pacientes deben ser informados y tener una participación activa en el proceso de toma de decisiones y considerar los beneficios y los daños de cada uno de los tratamientos.

Prostate cancer is the most common malignant tumor of the male genitourinary and second overall rate, after lung cancer. There are several treatment options available, particularly for localized tumors, each with advantages and disadvantages, which often makes it difficult to choose the best for each type of patient and tumor. The objective of this report was to synthesize the main comparative results of overall mortality, specific mortality or survival between the different existing therapeutic techniques for prostate cancer clinically localized. For this, a systematic review of comparative efficacy, "Therapies for Clinically Localized

Prostate Cancer: 2008 Update of a Systematic Review" was resorted, disposing of 21 studies, which responded to the objectives of this report. These objectives consisted mainly of comparing surgery, external beam radiation, brachytherapy and watchful waiting among themselves. Surgery most used was radical prostatectomy. Radiotherapy techniques encompassed primarily external beam radiotherapy (EBRT) (broadly) and 3D conformal radiotherapy (3D-CRT), intensity modulated radiation therapy (IMRT), 3D conformal radiotherapy plus modulated radiation therapy (3D -CRT + IMRT), external beam radiotherapy plus brachytherapy (BT + EBRT), external beam radiotherapy plus antiandrogens (EBRT + ADT) and 3D conformal radiotherapy plus antiandrogens (3D-CRT+ADT) (in specific terms), as well brachytherapy (BT). Other techniques used was watchful waiting (WW). Comparisons were subdivided into three sections. First treatments were compared in a generalized manner, and then were compared based on the characteristics of the patient and the tumor. The level of evidence of results was reported in case of survival or overall mortality, specific mortality and quality of life. In this report we tried to present the results and raise the benefits of the therapies. Thus, although limited evidence seems to favor surgery over watchful waiting or external beam radiotherapy, BT over EBRT or EBRT+ADT over EBRT, patients most likely to benefit from treatment and the applicability of these results studies in clinical practice remains still unclear, thereby requiring more studies. In addition, all currently available treatments for clinically localized prostate cancer can cause complications, including sexual, urinary and bowel dysfunction. Therefore, patients should be informed and have an active participation in the decision-making process and consider the benefits and harms of each treatment.

II. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el cáncer más común entre los hombres. Según la Sociedad Americana del Cáncer, para el año 2012 en Estados Unidos se esperaba que aproximadamente 241.740 hombres iban a ser diagnosticados de cáncer de próstata, y 28.170 iban a morir a causa de éste. Aproximadamente el 90% de los que reciben dicho diagnóstico tienen un cáncer con enfermedad clínicamente localizada. Desde 2004, la tasa de incidencia del cáncer de próstata ha disminuido un 2,7% anual en los hombres de más de 65 años, y se ha mantenido estable en los hombres con 65 años o menos. Los principales factores de riesgo para su desarrollo son la edad avanzada, la raza, el origen étnico y los antecedentes familiares.

La mayoría de los casos de cáncer de próstata tienen un curso prolongado aunque no reciban tratamiento. Las tasas de mortalidad han ido disminuyendo, y muchos fallecen de otra causa que no es debida al cáncer. Durante sus primeras etapas, el cáncer de próstata clínicamente localizado es generalmente asintomático. Sin embargo, a medida que crece, puede causar problemas urinarios, como hematuria, micción dolorosa, disuria inicial o urgencia miccional, especialmente por la noche. Estos síntomas de presentación, junto con un examen físico, el antígeno prostático específico (PSA), y la biopsia, se utilizan para detectar su presencia.

La prueba de PSA se utiliza para medir los niveles de PSA, una proteína producida por la glándula prostática. Los niveles elevados de PSA pueden indicar cáncer de próstata, pero elevaciones de ésta también se ven en enfermedades como la hiperplasia benigna de próstata o la prostatitis. Por el contrario, algunos pacientes con cáncer de próstata no tienen niveles elevados de PSA. Por otra parte, el punto de corte que separa un nivel "normal" de PSA de un nivel "anormal" también sigue siendo un tema de debate. En los últimos años, el uso más frecuente del cribado con PSA ha aumentado la preocupación por el sobrediagnóstico, es decir, la detección de cáncer que habría permanecido silente y que no habría causado enfermedad en el paciente.

En mayo de 2012, la Fuerza de Tareas de Servicios Preventivos (USPSTF) se postuló en contra del cribado con PSA en los hombres sanos de todas las edades, y concluyó que los daños del examen eran mayores que los beneficios (grado de recomendación D). Sin embargo, los profesionales de la Salud han seguido debatiendo los méritos de dicho cribado. Los beneficios potenciales del cribado con PSA incluyen la detección temprana del cáncer y las tasas de mortalidad reducidas. Los daños potenciales incluyen la ansiedad generada por los resultados anormales, el dolor, la infección, el sangrado debido a biopsias diagnósticas y la morbilidad de tratamiento definitivo en hombres que pueden no necesitar dicho tratamiento.

Estudios de referencia, incluyendo el Estudio Europeo Aleatorizado de Cribado del Cáncer de Próstata (ERSPC), el ensayo de Göteborg y el Ensayo Estadounidense de Cribado del Cáncer de Próstata, Pulmón, Colon y Ovario (PLCO) han publicado hallazgos sobre el efecto del cribado con PSA en la mortalidad por cáncer de próstata. Tanto los ensayos ERSPC y PLCO encontraron poco efecto sobre la mortalidad. El ensayo Göteborg informó de una reducción absoluta del riesgo del 0,40% en la mortalidad específica por cáncer de próstata (0,90% en el grupo control y 0,50% en el grupo de cribado) y ninguna diferencia en la mortalidad global en los hombres con edades comprendidas entre los 50 y los 64 años que fueron cribados durante más de 14 años.

Citando estos ensayos, la USPSTF estimó el beneficio potencial del cribado de ser de cero a una muerte por cada 1.000 hombres de entre 55 a 69 años que fueron cribados con PSA cada 1-4 años durante 10 años. La USPSTF también estimó que habría entre 100 y 120 hombres con pruebas de falso positivo y 110 hombres con pruebas de verdadero positivo; las tasas de complicaciones del tratamiento oscilarían entre menos de una muerte hasta 29 casos de disfunción eréctil por cada 1.000 hombres. Por estas razones, la determinación de que pacientes con cáncer clínicamente localizado tienen más probabilidades de beneficiarse de intervenciones como la cirugía o la radiación, podría mejorar potencialmente el equilibrio entre los beneficios y los daños, sobre todo en aquellos pacientes identificados por cribado.

La práctica actual es utilizar el grado tumoral como la variable pronóstica principal en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado. Después de que la biopsia confirma la presencia del cáncer, los patólogos informan del grado tumoral en cuanto a la puntuación de Gleason, que oscila de 2 a 10. El Gleason 8-10 corresponde a tumores considerados como los más agresivos; los Gleason 7 se consideran algo menos agresivos, y los Gleason 6 o con puntuaciones más bajas se consideran potencialmente curables. Sin embargo, el grado de Gleason asignado en base a una muestra de biopsia puede diferir del grado de Gleason

asignado en base a una pieza quirúrgica. Aunque la principal medida de la agresividad del tumor es el resultado histológico de Gleason, se están realizando esfuerzos para identificar factores pronósticos más fiables, como la cinética del PSA (tasa de aumento del PSA respecto al tiempo, velocidad del PSA y tiempo de duplicación del PSA).

La estadificación es el proceso por el que se evalúa si el cáncer está confinado a la próstata o se ha diseminado más allá de ésta y, en caso afirmativo, en qué medida se ha diseminado. La estadificación del cáncer de próstata puede ser clínica (basada en la ecotomografía con toma de biopsia, pruebas de laboratorio e imagen mediante TC o RM) o patológica (basada en la cirugía y el examen del tejido prostático resecado). El sistema de clasificación utilizado actualmente se ampara principalmente en el Comité Estadounidense Conjunto de Clasificación TNM (AJCC). La TNM se basa en la extensión del tumor primario (T), la extensión a ganglios linfáticos adyacentes (N) y las metástasis (M).

Estadio	Descripción
T1	El tumor no puede detectarse por técnicas de imagen
	T1a: las células cancerígenas son detectadas incidentalmente en el 5% o menos del tejido resecado
	T1b: las células cancerígenas son detectadas incidentalmente en más del 5% del tejido resecado
	T1c: el cáncer se identifica mediante biopsia con aguja, que se lleva a cabo por los altos niveles de PSA
T2	El tumor está confinado a la próstata pero puede detectarse como un nódulo pequeño bien definido
	T2a: el cáncer se localiza en menos del 50% de un lóbulo
	T2b: el cáncer se localiza en más del 50% de un lóbulo
	T2c: el cáncer se localiza en ambos lóbulos
T3	El tumor se extiende a través de la cápsula prostática
	T3a: el cáncer no alcanza las vesículas seminales
	T3b: el cáncer alcanza las vesículas seminales
T4	El tumor está fijo o invade las estructuras adyacentes

Estadio	Descripción
NX	No se pueden estudiar los ganglios regionales
N0	No metástasis ganglionares
N1	Metástasis ganglionares en pelvis

Estadio	Descripción
M0	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
	M1a: ganglios linfáticos no regionales (fuera de la pelvis)
	M1b: hueso
	M1c: otras localizaciones

La precisión de la estadificación clínica se ve afectada por el tamaño y la localización del tumor, así como por la habilidad del examinador y la exactitud e interpretación del estudio de formación de imágenes. Varios estudios quirúrgicos han documentado tanto la infra como la sobreestadificación por examen clínico cuando se compara con los hallazgos quirúrgicos. Por ejemplo, aunque los criterios de elegibilidad del Estudio Escandinavo de Cáncer de Próstata (SPCG-4) especificaban los estadios clínicos T1 o T2, en casi la mitad de los pacientes sometidos a prostatectomía radical se observó extensión extracapsular (T3) en la resección.

Desafortunadamente, las evaluaciones adicionales, tales como radiografía, gammagrafía ósea, tomografía computarizada y resonancia magnética, son de uso limitado, especialmente para la detección de pequeños focos de cáncer en los ganglios linfáticos. Varios métodos para mejorar la detección a través de las imágenes están todavía bajo estudio. Por ejemplo, un nuevo tipo de tomografía por emisión de positrones (PET) que utiliza como trazador radioactivo el acetato de carbono, reemplazando a la fluorodeoxiglucosa, podría ser de mayor utilidad.

La determinación de la anatomía del tumor y la extensión en la asignación del estadio clínico es de por sí difícil, pero la aplicación clínica de los criterios de estadificación actuales también es problemática. Algunos estudios reportaron errores de estadificación de hasta un 40% comparando los criterios de estadificación clínica en función de la interpretación individual del clínico respecto a la etapa clínica corregida en base a criterios de estadificación de la AJCC.

Un número de sistemas de clasificación de riesgo se han desarrollado en un intento de predecir mejor el estadio patológico y la agresividad del cáncer de próstata. Las categorías TNM se combinan con los resultados del Gleason y los niveles del PSA para determinar el estadio, que se ha divulgado en cifras romanas (estadios I, IIA, IIB, III y IV). En ausencia de una puntuación histológica de Gleason, la estadificación todavía puede basarse en la clasificación TNM.

Estadio	T*	N	M	Niveles PSA	Gleason
I	T1a-c	NO	M0	PSA<10	Gleason ≤6
	T2a	NO	M0	PSA<10	Gleason ≤6
	T1-2a	NO	M0	PSA X	Gleason X
IIA	T1a-c	NO	M0	PSA<20	Gleason 7
	T1a-c	NO	M0	PSA≥10 <20	Gleason ≤6
	T2a	NO	M0	PSA≥10 <20	Gleason ≤6
	T2a	NO	M0	PSA<20	Gleason 7
	T2b	NO	M0	PSA<20	Gleason ≤7
IIB	T2b	NO	M0	PSA X	Gleason X
	T2c	NO	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	T1-2	NO	M0	PSA≥20	Cualquier Gleason
	T1-2	NO	M0	Cualquier PSA	Gleason ≥8
III	T3a**-b	NO	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason

**El tumor identificado en uno o ambos lóbulos por biopsia con aguja, pero que no es palpable ni se detecta mediante técnicas de imagen, se clasifica como T1c. La invasión del ápice prostático de la cápsula prostática se clasifica como T2. **Extensión extracapsular (unilateral o bilateral).*

Otra categorización, el Sistema de Clasificación D'Amico, también incorpora los niveles de PSA, el Gleason y el estadio TNM. Se estratifica los tumores en bajo, intermedio y alto riesgo en términos de probabilidad de progresión con ningún tratamiento o de recurrir después de una intervención temprana:

- Riesgo bajo (correspondiente al estadio I): un nivel de PSA de 10 ng/ml o menos, una puntuación de Gleason de 6 o menos y una etapa clínica de T1c o T2a.
- Riesgo intermedio (aproximadamente correspondiente al estadio IIA): un nivel de PSA de 10 a 20 ng/ml, una puntuación de Gleason de 7 o un estadio clínico de T2b.
- Riesgo alto (aproximadamente correspondiente al estadio IIB): un nivel de PSA de más de 20 ng/ml, una puntuación de Gleason de 8 a 10 o una etapa clínica de T2c.

El término "clínicamente localizado" del cáncer de próstata se ha utilizado con mayor frecuencia para describir los tumores de las etapas I y II, y el término "localmente avanzado" se ha utilizado para los tumores que se han extendido más allá de la cápsula prostática (extensión extracapsular), pero no más allá de las vesículas seminales (estadio III).

Sin embargo, la NCCN emitió una guía de práctica clínica en el año 2013 en la que definió como clínicamente localizado el cáncer de próstata con estadios clínicos T1-T3a, NX, M0; o estadios I-IIIa. Este cambio refleja la impresión de que los tumores con extensión extracapsular (T3a) pero sin propagación a las vesículas seminales (T3b) responden mejor a la terapia. La directriz NCCN, basada en opiniones de expertos individuales, describió las distintas categorías en función del riesgo de recurrencia:

- Clínicamente localizado:
 - Muy bajo riesgo de recurrencia: T1c, Gleason 6 o menos, PSA menor de 10 ng/ml, menos de 3 cilindros de la biopsia de próstata positivos, el 50% o menos de cáncer en cada núcleo y densidad del PSA (PSA/volumen de la próstata) de menos de 0,15 ng/ml/g.
 - Bajo riesgo de recurrencia: T1-T2a, Gleason 2-6 y PSA menor de 10 ng/ml.
 - Intermedio riesgo de recurrencia: T2b-T2c, PSA 10-20 ng/ml o Gleason 7.
 - Alto riesgo de recurrencia: T3a, Gleason 8-10 o PSA de más de 20 ng/ml.
- Localmente avanzado
 - Muy alto riesgo de recurrencia: T3b-T4.

El objetivo principal del tratamiento del cáncer de próstata clínicamente localizado es seleccionar a los hombres con más probabilidades de necesitar una intervención para prevenir la discapacidad o la muerte, y reducir al mínimo las complicaciones relacionadas con dicha intervención. Las opciones de tratamiento que se usan con mayor frecuencia incluyen las siguientes:

- Prostatectomía radical (RP) (abierta retropúbica (RRP), laparoscópica (LRP) y asistida por robot (RALRP)). Consiste en la extirpación quirúrgica completa de la próstata con las vesículas seminales, la ampolla de los deferentes y los ganglios linfáticos pélvicos (salvo tumores considerados de bajo riesgo).

- Radioterapia de haz externo (EBRT), que incluye la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), la radioterapia conformacional en 3D (3D-CRT), la radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) y el haz de protones (PB). Consiste en la aplicación de múltiples dosis de radiación desde una fuente externa durante días o semanas.
- Braquiterapia intersticial (BT). Consiste en implantes radioactivos colocados mediante guía radiológica, que pueden ser a dosis bajas/implantes permanentes o a altas dosis. La terapia de combinación consiste en juntar la radioterapia de haz externo con un boost de braquiterapia.
- Terapia hormonal. Consiste en administrar medicación oral o inyectada, o en extirpar los testículos para disminuir o bloquear los niveles de andrógenos en la circulación.
- Crioterapia. Consiste en la destrucción de las células a través de gases que producen una rápida congelación y descongelación, mediante sondas por vía transrectal.
- Terapia con ultrasonidos de alta intensidad (HIFU). Consiste en la ablación del tejido prostático mediante intenso calor.
- Observación o espera vigilante (WW). Consiste en el manejo de los síntomas cuando éstos se presentan.
- Vigilancia activa (AS). Consiste en prácticas de seguimiento donde se llevan a cabo repetición de biopsias, comprobación de los niveles de PSA o planificación del tratamiento posterior.

La elección de una u otra opción de tratamiento está influenciada por factores tales como la edad del paciente, su estado de salud en el momento del diagnóstico, la esperanza de vida, la probabilidad estimada de progresión del cáncer sin tratamiento, la experiencia del cirujano, la preferencia y conveniencia en relación con el tratamiento, los costes y las posibilidades de erradicación y eventos adversos, como por ejemplo la impotencia sexual. Antes de elegir cualquier intervención, una evaluación del estado de salud general del paciente es importante porque puede influir en la respuesta al tratamiento, la gravedad de las complicaciones y la expectativa de vida.

El tratamiento del cáncer de próstata clínicamente localizado ha sido objeto de mucho debate. La identificación de los hombres con más probabilidades de beneficiarse de la terapia agresiva es difícil. Lo ideal es que las personas con enfermedad de progresión lenta que son más propensas a morir por otras causas no reciban tratamiento innecesario, mientras que aquellos con cáncer de próstata agresivo y localizado sí que deberían recibir tratamiento curativo. Una opción en estudio para evaluar la progresión de la enfermedad es la llamada "vigilancia activa", que por lo general incluye la monitorización de los niveles de PSA, el tacto rectal periódico y la repetición de biopsias de próstata con intención curativa.

El Instituto Nacional del Cáncer y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades patrocinaron la Conferencia de Institutos Nacionales de la Salud (NIH) en diciembre de 2011, para comprender mejor los riesgos y beneficios de la vigilancia activa y otras estrategias de observación, del cáncer de bajo grado, localizado y detectado por cribado con PSA. La conclusión a la que se llegó fue que la vigilancia activa se debía ofrecer a los pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo. Otra definición propuesta en dicha conferencia fue la del término "espera vigilante", que describe una estrategia paliativa observacional, a la espera de

que aparezcan los síntomas para sólo entonces intervenir sobre ellos. Esta terapia estaría indicada en pacientes de edad avanzada o con enfermedades concomitantes.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo de este informe fue documentar la más reciente información acerca de las diferencias entre los tratamientos para el cáncer de próstata clínicamente localizado (T1-T3a), dejando fuera de su alcance el cáncer localmente avanzado, el metastásico y el recurrente.

Para ello se recurrió a PubMed y se utilizaron las siguientes palabras clave: “Radiotherapy in Prostate Cancer”. Se encontró una revisión sistemática de eficacia comparativa llamada “Therapies for Clinically Localized Prostate Cancer: Update of a 2008 Systematic Review”, que fue utilizada para la elaboración de este informe.

Esta revisión sistemática actualizaba la información de una revisión anterior del año 2008, y respondía a las mismas preguntas que también fueron planteadas en dicha revisión. Para este informe, cuyas características están expuestas en el apartado de “Resultados”, también se dispuso de las mismas cuestiones. Estas fueron:

1. ¿Cuáles son los resultados comparativos de las diferentes terapias para el cáncer de próstata clínicamente localizado de una manera generalizada?
2. ¿Cómo las características específicas del paciente (edad, raza/etnia o comorbilidad) afectan a los resultados de estas terapias de manera generalizada y de manera diferenciada?
3. ¿Cómo las características del tumor (puntuación de Gleason, estadio tumoral o nivel de PSA) afectan a los resultados de estas terapias de manera generalizada y de manera diferenciada?

El Centro de Práctica basada en la Evidencia (EPC) del sur de California determinó en mayo de 2012 la necesidad de una nueva actualización sobre el tratamiento del cáncer de próstata. En el análisis, los investigadores evaluaron las preguntas clave de la revisión sistemática de 2008 y llevaron a cabo una búsqueda restringida de la nueva evidencia. La principal conclusión del análisis fue que el ensayo PIVOT (compara la intervención con la observación), publicado años más tarde del 2008, hizo que las conclusiones del informe de dicho año quedaran obsoletas. En concreto, el análisis sugirió reevaluar las cuestiones que se plantearon en dicho estudio, con la nueva evidencia del ensayo PIVOT y de otros estudios más recientes. En la revisión sistemática de 2008, los términos vigilancia activa y espera vigilante se consideraron juntos. Sin embargo, para esta actualización del 2012 se intentó separar los dos términos usando las definiciones propuestas en la conferencia anteriormente mencionada.

La revisión sistemática de 2008 incluyó 18 ensayos controlados aleatorizados (ECA) y 473 estudios observacionales. Las principales conclusiones de dicha revisión, que precipitaron la revisión de años más tarde fueron las siguientes:

- No se demostró la existencia de ninguna terapia que pudiera ser considerada como tratamiento de elección para el cáncer de próstata clínicamente localizado, debido no solo a limitaciones en la evidencia, sino también a la dificultad de comparar las ventajas y desventajas del tratamiento, en referencia a la efectividad y a los eventos adversos de éste.
- Ningún ensayo clínico aleatorizado informó de comparaciones directas de los resultados del tratamiento estratificado por raza/etnia.
- Los resultados de los análisis de las bases de datos administrativas nacionales y de las encuestas, sugirieron que las características de los proveedores y de los hospitales, incluyendo el volumen de la intervención quirúrgica, la especialidad del médico y la región geográfica, afectaron a los resultados. Estos resultados variaban en lugares distintos y se asociaban con el proveedor y el número de casos del hospital, independientemente de las características del paciente y de la enfermedad. Las prácticas de cribado y las opciones de tratamiento también variaron en base a la especialidad del médico y a la región del país. Había más probabilidades además de que los médicos recomendaran procedimientos que habitualmente realizaban, independientemente del estadio tumoral.
- Aportó pocos datos sobre la eficacia comparativa de los tratamientos basada en la estratificación del riesgo (bajo, intermedio y alto riesgo), niveles de PSA, puntuación histológica y estadio tumoral.

En general, los autores concluyeron que la evaluación de la eficacia comparativa y de los daños de los tratamientos para el cáncer de próstata localizado resultaba difícil debido a las limitaciones en la evidencia. Por ejemplo, sólo unos pocos ensayos clínicos compararon directamente la eficacia entre (en lugar de dentro de) las principales categorías de tratamiento. Además, muchos de estos ensayos fueron utilizados de forma inadecuada para proporcionar resultados de supervivencia a largo plazo, cuando los resultados primarios debían ser la progresión o la recidiva bioquímica.

Después de esta revisión sistemática del 2008, surgieron cuestiones pendientes y futuras necesidades de investigación, que influyeron en la realización de la revisión posterior del año 2012. Los estudios debían de ser capaces de:

- Evaluar la eficacia relativa y los eventos adversos y estratificar sus descubrimientos basándose en las características del paciente (edad, etnia o comorbilidad) y del tumor (nivel de PSA, estadio tumoral o grado histológico).
- Proporcionar datos de seguimiento a largo plazo sobre las tecnologías consideradas como emergentes (IMRT, radiación con haz de protones, crioterapia o prostatectomía laparoscópica asistida por robot).
- Comparar tratamientos primarios de una manera potente.
- Estandarizar informes con resultados clínicamente relevantes y estructurar la evaluación de las medidas de resultado, como la calidad de vida (CdV) o el estado de salud.

Los métodos utilizados para la realización de la revisión sistemática de 2008 se desarrollaron a través de un riguroso proceso por el Centro de Práctica basada en la Evidencia (EPC) de la

Universidad de Minnesota en consulta con la Agencia para la Investigación y Calidad de la Salud (AHRQ) y con un panel de expertos técnicos. Para la revisión posterior del 2012 se incorporaron los métodos del informe original cuando fue posible. Sin embargo, para esta actualización, los métodos fueron informados por una versión más reciente, la "Guía de Métodos para la Eficacia y Eficacia Comparativa de Revisiones", más tarde referida como la "Guía de Métodos". La estrategia de búsqueda se basó en la misma que utilizó la revisión del 2008, pero incorporó métodos de búsqueda más recientes y reflejó los cambios en la nomenclatura correspondiente, como diferenciar la vigilancia activa de la espera vigilante. Se utilizaron también criterios y métodos similares a los de la revisión del 2008 para la selección de estudios, la extracción de datos y la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios publicados. El grado de evidencia de cada resultado se evaluó de acuerdo con la recomendación más reciente de la "Guía de Métodos".

Para los criterios de inclusión y exclusión se utilizó el mismo criterio de selección de los estudios de la revisión del 2008. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados sólo si la asignación del tratamiento se basaba en hombres con enfermedad clínicamente localizada y si los resultados clínicos para la enfermedad T1-T3a y para la enfermedad T3b y T4 se informaban por separado. También se incluyeron grandes estudios comparativos no aleatorizados ($N \geq 500$) que controlaron las posibles variables de confusión. La duración de cada estudio debió ser de al menos un año. Se excluyeron artículos que tenían más del 15% de hombres con enfermedad en estadio mayor de T3a. Fueron excluidos aquellos que trataron en base a la estadificación patológica (en quirófano). Los estudios no aleatorizados comparativos ($n \geq 500$) para cumplir los criterios de inclusión debían inscribir pacientes prospectivamente y de manera consecutiva, utilizar un método analítico para abordar el sesgo de selección y comparar tratamientos administrados en el mismo periodo de tiempo. Los estudios debían haber sido publicados en inglés. Los estudios que comparaban diferentes técnicas quirúrgicas, como la prostatectomía radical con o sin preservación de nervios, o el mismo tipo de radiación pero en diferentes dosis, quedaron fuera del alcance de esta revisión.

Para la revisión del 2012, la búsqueda de la literatura identificó 5210 artículos potencialmente relevantes. Se excluyeron 1508 mediante la revisión de los títulos, otros 3.420 mediante la revisión de los resúmenes y otros 221 mediante la revisión de los artículos completos. Las bases de datos utilizadas fueron EMBASE, MEDLINE, PubMed y la Biblioteca Cochrane. Los estudios abarcaron desde enero del 2007 hasta marzo del 2014.

Se utilizó en ambas revisiones la misma lista de verificación para evaluar el riesgo de sesgo en los ensayos clínicos aleatorizados y en los estudios comparativos no aleatorizados. Además las listas de verificación específicas para los estudios no aleatorizados generalmente no penalizaron los estudios por falta de asignación al azar, lo que significa que la calificación del riesgo de sesgo tendía a minimizarse artificialmente en relación con los ensayos aleatorizados, que fueron calificados usando una lista de control específica. Utilizando la misma lista de comprobación, por tanto, se aseguró que ambos tipos de estudios fueran juzgados utilizando las mismas normas, y por lo tanto, las calificaciones relativas fueron más precisas.

Se dividió el grado de evidencia en cuatro niveles (alto, moderado, bajo e insuficiente), asignados en dependencia del riesgo de sesgo, consistencia, franqueza y precisión de los

estudios. Debido a múltiples factores distintos al tratamiento que también pueden influir a la hora de comparar las distintas intervenciones, se dio un elevado valor a la objeción de los resultados, utilizando un enfoque conservador. La evidencia basada en un único estudio, se consideró suficiente si tenía resultados precisos y era de bajo riesgo de sesgo; si el estudio era de alto riesgo de sesgo, requería al menos tres estudios con resultados consistentes y precisos.

Cuando la evidencia provenía del análisis de los subgrupos, la solidez de las pruebas se redujo en un nivel del grado de evidencia. Se adoptó este enfoque porque el análisis de los subgrupos normalmente fue menos potente a la hora de detectar diferencias entre los tratamientos y porque en ocasiones no se especificó previamente al inicio del estudio. En general, los análisis de subgrupos deben considerarse como generadores de hipótesis en vez de como análisis definitivos.

IV. RESULTADOS

Este informe trató de sintetizar los principales resultados de la revisión del año 2012. Para ello recurrió a las mismas preguntas planteadas por dicha revisión, pero se enfocó principalmente en estudios que comparaban resultados entre los tratamientos que a continuación se exponen, dividiendo el informe en tres apartados:

1. Resultados comparativos de las diferentes terapias para el cáncer de próstata clínicamente localizado de una manera generalizada:
 - a. Cirugía vs Radioterapia (tabla 1)
 - b. Diferentes técnicas de radioterapia (tabla 2)
 - c. Radioterapia vs Espera vigilante (tabla 3)

2. Resultados comparativos de las diferentes terapias para el cáncer de próstata clínicamente localizado de una manera generalizada y diferenciada, teniendo en cuenta las características del paciente:
 - a. Cirugía vs Radioterapia (tabla 4)
 - b. Diferentes técnicas de radioterapia (tabla 5)
 - c. Radioterapia vs Espera vigilante (tabla 6)

3. Resultados comparativos de las diferentes terapias para el cáncer de próstata clínicamente localizado de una manera generalizada y diferenciada, teniendo en cuenta las características del tumor:
 - a. Cirugía vs Radioterapia (tabla 7)
 - b. Diferentes técnicas de radioterapia (tabla 8)
 - c. Radioterapia vs Espera vigilante (tabla 9)

Para este informe se dispuso de 21 de los 52 estudios de la revisión, tanto de ensayos clínicos aleatorizados como de estudios comparativos no aleatorizados. Fueron seleccionados aquellos

que aparte de cumplir los criterios de inclusión para los apartados 1, 2 o 3, comparaban entre sí las técnicas que son objeto del análisis de este informe. Se tuvo en cuenta también el tipo de resultado a comparar, dándole mayor importancia a los resultados de mortalidad global o supervivencia y mortalidad específica, frente a los de calidad de vida, eventos adversos o recidiva bioquímica. La conclusión y grado de evidencia de estas últimas, exceptuando la calidad de vida, no fueron reportados. En cuanto al grado de evidencia, se intentó elegir aquellos estudios que tuvieran un mayor grado de evidencia. Es importante aclarar que el resultado mortalidad global hace referencia a la muerte por cualquier causa tras la intervención, por lo que dicho resultado es la inversa de la supervivencia. Dependiendo del estudio se optó por una u otra. La mortalidad específica hace referencia a la muerte que es causada específicamente por el cáncer.

En cuanto a los tratamientos, la técnica quirúrgica más utilizada fue la RP (en términos generales). Uno de los estudios comparó la RRP (en términos específicos). En cuanto a la radioterapia, la técnica más nombrada fue la EBRT (en términos generales), seguida de la 3D-CRT, IMRT, 3D-CRT+IMRT, EBRT+BT, EBRT+ADT y 3D-CRT+ADT (en términos específicos), además de la BT y la espera vigilante. El mayor interés radicó en ver las diferencias entre la RP, la radioterapia externa, la braquiterapia y la espera vigilante. Otras técnicas como la vigilancia activa, la HIFU, la SBRT, la PB o la crioterapia no se tuvieron en cuenta.

Las conclusiones (tratamiento preferible) y el grado de evidencia, tan solo fueron reportados en resultados de mortalidad global, mortalidad específica, supervivencia y calidad de vida. Cada conclusión y grado de evidencia de cada resultado comparativo de dos técnicas terapéuticas se formuló en base a un único o a varios estudios, y ambos no estuvieron relacionados necesariamente con el número de estudios, es decir, mayor número de estudios no implicó que la conclusión y grado de evidencia informados tuvieran mayor o menor relevancia que la conclusión y grado de evidencia informados a partir de un único estudio. Para que una comparación que hacían dos estudios formara parte de una sola conclusión, estos dos debían comparar los mismos resultados entre los mismos tratamientos. Esto es importante ya que el hecho de que un estudio comparara la supervivencia entre la RP y la EBRT, y otro comparara la supervivencia entre la RP y la 3D-CRT, no podrían equipararse los resultados, ya que a pesar de que las dos técnicas de radioterapia eran la radioterapia externa, en uno de ellos fue en términos generales (varias técnicas de radioterapia externa) y en el otro una técnica en particular. De los 21 estudios, dieciséis de ellos fueron citados en las tablas que a continuación se presentan, mientras que los otros 5 (17, 18, 19, 20 y 21), sirvieron para apoyar conclusiones y grados de evidencia junto al resto de los estudios, pero en este caso no se citaron sus características individuales.

En las tablas que vienen a continuación se exponen los estudios que mejor representan los resultados que queremos conocer, de manera individualizada. En la parte de arriba se muestran las características, resultados, duración y variables (en caso de los apartados 2 y 3) que evalúa el estudio. En la parte de abajo a la izquierda se muestra el resultado de dicho estudio, y abajo a la derecha la conclusión (tratamiento favorable), el grado de evidencia (entre paréntesis) y el número de estudios que hacen la misma comparación. En caso de los apartados 2 y 3, en alguno de los estudios (2, 3) no se compararon los tratamientos en base a las variables del paciente o del tumor, y se limitaron a informar si las variables afectaban a los

resultados o en qué grado lo hacían. En estos casos la conclusión y grado de evidencia hicieron referencia a lo anterior, y no a la comparación entre los tratamientos. Además el grado de evidencia dentro de un mismo estudio pudo ser diferente en dependencia de los resultados que se querían comparar.

A. APARTADO 1: RESULTADOS GENERALES

En estos estudios se informó de las diferencias entre los tratamientos de una manera generalizada sin hacer distinción por subgrupos ni por las características del paciente ni por las características del tumor.

1. CIRUGÍA VS RADIOTERAPIA

A la hora de comparar la cirugía con la radioterapia de una manera generalizada, se utilizaron 6 estudios comparativos no aleatorizados. El estudio Mukherjee et al. 2014(3) comparó los resultados mortalidad global y mortalidad específica entre la RP, la EBRT y la BT; el estudio Nepple et al. 2013(5) la mortalidad global y mortalidad específica entre la RP, la EBRT y la BT; el Sanda et al. 2008(13) la calidad de vida y eventos adversos entre la RP, la EBRT (IMRT o 3D-CRT) y la BT; el Kibel et al. 2012(11) la supervivencia y mortalidad específica entre la RP, la 3D-CRT+IMRT y la BT; y el Ferrer et al. 2013(16) y Ferrer et al. 2008(10) la supervivencia, recidiva bioquímica y calidad de vida entre la RP, la 3D-CRT y la BT.

Tabla 1: Apartado 1, Cirugía vs Radioterapia (resultados generales)		
Estudio	Pacientes	Características, resultados y duración
Mukherjee et al. 2014(3)	RP: 5805 EBRT: 2183 BT: 2936	Características: <u>Edad media:</u> RP (60; 37-87), EBRT (69; 40-87), BT (67; 41-88). <u>PSA ng/ml:</u> RP (5.6; 0.03-228.5), EBRT (9.1; 0.37-692.9), BT (6.0; 0.18-82.91). <u>Gleason:</u> RP (≤ 6 : 60.4%; 7: 30.8%; ≥ 8 : 7.7%; desconocido: 1.1%), EBRT (≤ 6 : 47.3%; 7: 35.3%; ≥ 8 : 16.8%; desconocido: 0.7%), BT (≤ 6 : 58.5%; 7: 36.4%; ≥ 8 : 5.0%; desconocido: 0%) Resultados: Mortalidad global y mortalidad específica. Duración: 3.05 años
Mortalidad global RP vs EBRT: 3.6% en caso de RP y 28.8% en caso de EBRT a los 3.05 años.		RP (nivel bajo) (2-5, 17)
Mortalidad específica RP vs EBRT: 0.9% en caso de RP y 28.8% en caso de EBRT a los 3.05 años.		RP (nivel bajo) (3-6, 17, 18)
Mortalidad global RP vs BT: 3.6% en caso de RP y 4.6% en caso de BT a los 3.05 años.		No diferencias (nivel insuficiente) (3-5, 17)
Mortalidad específica RP vs BT: 0.9% en caso de RP y 0.6% en caso de BT a los 3.05 años.		No diferencias (nivel insuficiente) (3, 5, 11)

Nepple et al. 2013 (5)	RP: 4459 EBRT: 1261 BT: 972	Características: Edad media: RP (60), EBRT (68.3), BT (66.8). <u>PSA ng/ml</u> : RP (6.96), EBRT (11.1), BT (6.66). <u>Gleason</u> : RP (5-6: 74%; 7: 22%; 8-10: 4%), EBRT (5-6: 55%; 7: 33%; 8-10: 12%), BT (5-6: 83%; 7: 17%; 8-10: 0.5%) Resultados: Mortalidad global y mortalidad específica. Duración: 7.2 años
Mortalidad global RP vs EBRT: la EBRT se asoció con un incremento en la mortalidad global comparado con la RP a los 7.2 años.		RP (nivel bajo) (2-5, 17)
Mortalidad específica RP vs EBRT: la EBRT se asoció con un incremento en la mortalidad específica comparado con la RP a los 7.2 años.		RP (nivel bajo) (3-6, 17, 18)
Mortalidad global RP vs BT: la BT se asoció con un incremento en la mortalidad global comparado con la RP a los 7.2 años. <i>*Este estudio individual no se correspondió con la conclusión final.</i>		No diferencias (nivel insuficiente) (3-5, 17)
Mortalidad específica RP vs BT: no hubo diferencias significativas.		No diferencias (nivel insuficiente) (3, 5, 11)
Ferrer et al. 2013 (16) y Ferrer et al. 2008 (10)	RRP: 193 3D-CRT: 194 BT: 317	Características: Edad media: RP (67.6), 3D-CRT (67.1), BT (66.9). <u>PSA</u> : RP (7.4), 3D-CRT (7), BT (6.8). <u>Gleason</u> : RP (5.8), 3D-CRT (5.3), BT (5.1) Resultados: supervivencia, recidiva bioquímica y calidad de vida. Duración: 2 y 5 años
Supervivencia RRP vs 3D-CRT: no hubo diferencias significativas.		No diferencias (nivel insuficiente) (16)
Recidiva bioquímica RRP vs 3D-CRT: fue mayor en el caso de 3D-CRT (24.7%), frente a la RRP (17.1%)		No reportadas (16)
Calidad de vida RRP vs 3D-CRT: no hubo diferencias significativas.		No diferencias (nivel insuficiente) (16)
Supervivencia RRP vs BT: no hubo diferencias significativas.		No diferencias (nivel insuficiente) (16)
Recidiva bioquímica RRP vs BT: 17.1% en caso de RRP frente a un 16.1% en caso de BT.		No reportadas (16)
Calidad de vida RRP vs BT: no hubo diferencias significativas.		No diferencias (nivel insuficiente) (16)
Sanda et al. 2008 (13)	RP: 603 EBRT (IMRT o 3D-CRT): 292 BT: 306	Características: Edad media: RP (59; 38-79), EBRT (69; 45-84), BT (65; 44-84). <u>PSA ng/ml</u> : RP (<4.0: 21%; 4.0-10.0: 66%; >10.0: 13%), EBRT (<4: 16%; 4-10: 61%; >10: 24%), BT (<4: 22%; 4-10: 71%; >10: 7%). <u>Gleason</u> : RP (<7: 62%; 7: 34%; >7: 4%), EBRT (<7: 44%; 7: 42%; >7: 14%), BT (<7: 74%; 7: 25%; >7: 1%). <u>Riesgo</u> : RP (bajo: 44%; intermedio: 50%; alto: 4%), EBRT (bajo: 27%; intermedio: 54%; alto: 18%), BT (bajo: 59%; intermedio: 39%; alto: 1%) Resultados: Calidad de vida. Duración: 2.5 años
Calidad de vida RP vs EBRT: problemas urinarios (7% en caso de RP y 11% en caso de EBRT), problemas intestinales (1% en caso de RP y 11% en caso de EBRT), problemas sexuales (43% en caso de RP y 37% en caso de EBRT).		RP (nivel insuficiente) (13)

Calidad de vida RP vs BT: la BT se relacionó con más problemas urinarios e intestinales en comparación con la RP. No hubo diferencias significativas en lo referente a problemas sexuales.		RP (nivel insuficiente) (13)
Kibel et al. 2012 (11) <i>*estudio realizado en dos centros</i>	RP: 6485 (2843 y 3642) 3D-CRT + IMRT: 2264 (1638 y 626) BT: 1680 (1330 Y 350)	Características: <u>Edad media:</u> RP (1º: 60, 2º: 61), 3D-CRT+IMRT (1º: 69, 2º: 70), BT (1º: 68, 2º: 69). <u>Gleason entre 2-6:</u> RP (1º: 70%, 2º: 76%), 3D-CRT+IMRT (1º: 47%, 2º: 61%), BT (1º: 81%, 2º: 89%) Resultados: supervivencia y mortalidad específica. Duración: 10 años
Supervivencia RP vs 3D-CRT+IMRT: a los 10 años fue del 88% en caso de RP y del 82.6% en caso de 3D-CRT+ IMRT.		No diferencias (nivel insuficiente) (11)
Mortalidad específica RP vs 3D-CRT+IMRT: a los 10 años fue de un 1.8% en caso de RP y de un 2.9% en caso de 3D-CRT+IMRT.		No diferencias (nivel insuficiente) (11)
Supervivencia RP vs BT: a los 10 años fue del 88.9% en caso de RP y del 81.7% en caso de BT.		RP (nivel insuficiente) (11)
Mortalidad específica RP vs BT: a los 10 años fue del 1.8% en caso de RP y del 2.3% en caso de BT.		No diferencias (nivel insuficiente) (3, 5, 11)

2. DIFERENTES TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA

A la hora de comparar las diferentes técnicas de radioterapia entre sí de una manera generalizada, se utilizaron 2 ensayos clínicos aleatorizados y 7 estudios comparativos no aleatorizados. Los ensayos clínicos (1, 8) compararon la supervivencia, mortalidad global y mortalidad específica entre la 3D-CRT y la 3D-CRT+ADT. Se dispuso de ellos no tanto por el interés en los resultados que comparaban, sino más bien por el grado de evidencia que contenían. De los estudios comparativos no aleatorizados se dispuso de nuevo de 5 de los estudios que fueron utilizados en la anterior tabla (3, 10, 11, 13 y 16), y se añadieron dos más. El Wong et al. 2009(15) comparó los eventos adversos, las metástasis y la recidiva bioquímica entre la 3D-CRT, la BT, la IMRT y la EBRT+BT; y el Shen et al. 2012(12) comparó la mortalidad específica entre la EBRT, la BT y la EBRT+BT.

Estudio	Pacientes	Características, resultados y duración
Mukherjee et al. 2014(3)	RP: 5805 EBRT: 2183 BT: 2936	Características: <u>Edad media:</u> RP (60; 37-87), EBRT (69; 40-87), BT (67; 41-88). <u>PSA ng/ml:</u> RP (5.6; 0.03-228.5), EBRT (9.1; 0.37-692.9), BT (6.0; 0.18-82.91). <u>Gleason:</u> RP (≤ 6 : 60.4%; 7: 30.8%; ≥ 8 : 7.7%; desconocido: 1.1%), EBRT (≤ 6 : 47.3%; 7: 35.3%; ≥ 8 : 16.8%; desconocido: 0.7%), BT (≤ 6 : 58.5%; 7: 36.4%; ≥ 8 : 5.0%; desconocido: 0%) Resultados: Mortalidad global y mortalidad específica. Duración: 3.05 años

Mortalidad global EBRT vs BT: 28.8% en los tratados por EBRT frente al 4.6% en los tratados por BT a los 3.05 años.		BT (nivel insuficiente) (3)
Mortalidad específica EBRT vs BT: 8.3% en los tratados por EBRT frente al 0.6% en los tratados por BT a los 3.05 años.		BT (nivel insuficiente) (3, 12)
Ferrer et al. 2013 (16) y Ferrer et al. 2008 (10)	RRP: 193 3D-CRT: 194 BT: 317	Características: <u>Edad media:</u> RP (67.6), 3D-CRT (67.1), BT (66.9). <u>PSA:</u> RP (7.4), 3D-CRT (7), BT (6.8). <u>Gleason:</u> RP (5.8), 3D-CRT (5.3), BT (5.1) Resultados: supervivencia y calidad de vida. Duración: 2 y 5 años
Supervivencia 3D-CRT vs BT: no hubo diferencias significativas.		No diferencias (nivel insuficiente) (16)
Calidad de vida 3D-CRT vs BT: la 3D-CRT presentó ligeramente algunas más complicaciones de índole sexual en la puntuación EPIC.		No diferencias (nivel insuficiente) (16, 10)
Sanda et al. 2008 (13)	RP: 603 EBRT (IMRT o 3D-CRT): 292 BT: 306	Características: <u>Edad media:</u> RP (59; 38-79), EBRT (69; 45-84), BT (65; 44-84). <u>PSA ng/ml:</u> RP (<4.0: 21%; 4.0-10.0: 66%; >10.0: 13%), EBRT (<4: 16%; 4-10: 61%; >10: 24%), BT (<4: 22%; 4-10: 71%; >10: 7%). <u>Gleason:</u> RP (<7: 62%; 7: 34%; >7: 4%), EBRT (<7: 44%; 7: 42%; >7: 14%), BT (<7: 74%; 7: 25%; >7: 1%). <u>Riesgo:</u> RP (bajo: 44%; intermedio: 50%; alto: 4%), EBRT (bajo: 27%; intermedio: 54%; alto: 18%), BT (bajo: 59%; intermedio: 39%; alto: 1%) Resultados: Calidad de vida. Duración: 2.5 años
Calidad de vida EBRT vs BT: no se registraron muertes relacionadas con el tratamiento. No hubo diferencias en problemas urinarios, intestinales o sexuales a los 2.5 años.		No diferencias (nivel insuficiente) (13)
Wong et al. 2009(15)	3D-CRT: 270 IMRT: 314 BT: 225 EBRT+BT: 44	Características: <u>PSA ng/ml:</u> 3D-CRT (≤ 10 : 71%; 10.1-20: 19%; ≥ 20 : 10%), IMRT (≤ 10 : 76%; 10.1-20: 17%; ≥ 20 : 7%), BT (≤ 10 : 86%; 10.1-20: 12%; ≥ 20 : 2%), EBRT+BT (≤ 10 : 65%; 10.1-20: 30%; ≥ 20 : 5%). <u>Gleason:</u> 3D-CRT (≤ 6 : 65%; ≥ 7 : 35%), IMRT (≤ 6 : 44%; ≥ 7 : 56%), BT (≤ 6 : 77%; ≥ 7 : 23%), EBRT+BT (≤ 6 : 45%; ≥ 7 : 55%). <u>Riesgo:</u> 3D-CRT (bajo: 44%; intermedio: 41%; alto: 15%), IMRT (bajo: 35%; intermedio: 48%; alto: 17%), BT (bajo: 70%; intermedio: 26%; alto: 4%), EBRT+BT (bajo: 32%; intermedio: 52%; alto: 16%) Resultados: metástasis a distancia, recidiva bioquímica y eventos adversos. Duración: 5.17 años
Metástasis a distancia 3D-CRT vs BT: un 96% y un 99% no las presentaron, respectivamente.		No diferencias (nivel insuficiente) (15)
Eventos adversos 3D-CRT vs BT: un estudio reportó que la BT causó mayor grado de toxicidad genitourinaria aguda (grados 2 y 3) y tardía que la 3D-CRT. Otro estudio reportó menor toxicidad gastrointestinal en el grupo BT.		No reportadas (15, 20)
Recidiva bioquímica 3D-CRT vs BT: un 74% y un 94% no recidivaron, respectivamente.		No reportadas (15)
Metástasis IMRT vs 3D-CRT: un 97% y un 96% no las presentaron, respectivamente.		No diferencias (nivel insuficiente) (15)
Eventos adversos IMRT vs 3D-CRT: la toxicidad gastrointestinal fue similar en ambos grupos. Apareció mayor toxicidad genitourinaria		No reportadas (15, 20, 19, 21)

aguda de grado 2 (49% frente a 39%) y tardía (27% frente a 16%), pero no apareció aumento de toxicidad aguda de grado 3 comparando altas dosis de IMRT frente a la 3D-CRT convencional.		
Recidiva bioquímica IMRT vs 3D-CRT: un 87% y un 74% no recidivaron, respectivamente.		No reportadas (15)
Metástasis a distancia IMRT vs EBRT+BT: en ambas un 97% no las presentaron.		No diferencias (nivel insuficiente) (15)
Eventos adversos IMRT vs EBRT+BT: EBRT+BT causó mayor grado de toxicidad genitourinaria aguda de grados 2 y 3 y tardía.		No reportadas (15)
Recidiva bioquímica IMRT vs EBRT+BT: un 87% y un 94% no recidivaron, respectivamente.		No reportadas (15)
Metástasis a distancia IMRT vs BT: un 97% y un 99% no las presentaron, respectivamente.		No diferencias (nivel insuficiente) (15)
Eventos adversos IMRT vs BT: BT causó mayor toxicidad genitourinaria aguda de grados 2 y 3 y tardía.		No reportadas (15, 20)
Recidiva bioquímica IMRT vs BT: un 87% y un 94% no recidivaron, respectivamente.		No reportadas (15)
Metástasis a distancia 3D-CRT vs EBRT+BT: un 96% y un 97% no las presentaron, respectivamente.		No diferencias (nivel insuficiente) (15)
Eventos adversos 3D-CRT vs EBRT+BT: EBRT+BT causó mayor toxicidad genitourinaria aguda de grados 2 y 3 y tardía.		No reportadas (15)
Recidiva bioquímica 3D-CRT vs EBRT+BT: un 74% y un 94% no recidivaron, respectivamente.		No reportadas (15)
Kibel et al. 2012 (11) <i>*estudio realizado en dos centros</i>	RP: 6485 (2843 y 3642) 3D-CRT + IMRT: 2264 (1638 y 626) BT: 1680 (1330 Y 350)	Características: Edad media: RP (1º: 60, 2º: 61), 3D-CRT+IMRT (1º: 69, 2º: 70), BT (1º: 68, 2º: 69). Gleason entre 2-6: RP (1º: 70%, 2º: 76%), 3D-CRT+IMRT (1º: 47%, 2º: 61%), BT (1º: 81%, 2º: 89%) Resultados: supervivencia y mortalidad específica. Duración: 10 años
Supervivencia 3D-CRT+IMRT vs BT: a los 10 años la supervivencia fue del 82.6% y del 81.7%, respectivamente.		No diferencias (nivel insuficiente) (11)
Mortalidad específica 3D-CRT+IMRT vs BT: a los 10 años la mortalidad específica fue del 2.9% y del 3%, respectivamente.		No diferencias (nivel insuficiente)(11)
Shen et al. 2012 (12)	BT: 910 BT+EBRT: 2466 EBRT: 9369	Características: Edad media: BT (70), BT+EBRT (70), EBRT (72). Estadio T: BT (T1: 37.4%, T2: 59.2%, T3: 3.4%), BT+EBRT (T1: 26.0%, T2: 68.6%, T3: 5.4%), EBRT (T1: 22.4%, T2: 66.8%, T3: 10.8%) Resultados: mortalidad específica. Duración: 6.4 años
Mortalidad específica EBRT vs BT: a los 6.4 años fue del 21.1% para la EBRT y del 11.3% para la BT.		BT (nivel insuficiente) (12, 3)
Mortalidad específica BT vs EBRT+BT: no hubo diferencia significativa entre los grupos (11.3% para la BT frente a 13.4% para la terapia combinada) a los 6.4 años.		No diferencias (nivel insuficiente) (12)
Mortalidad específica EBRT vs EBRT+BT: hubo una diferencia significativa a favor de la terapia combinada. A los 6.4 años fue de un 21.1% para la EBRT frente a un 13.4% para la terapia combinada.		EBRT+BT (nivel insuficiente) (12)

D`Amico et al. 2008 (1) Nguyen et al. 2010 (8)	3D-CRT: 104 3D-CRT+ADT: 102	Características: Edad <70, 70-75 y >75 años, PSA ≤4 hasta ≥20, Gleason desde ≤6 hasta 10, pacientes T1b-T2b (tenían al menos 10 años de esperanza de vida) Resultados: supervivencia, mortalidad global y mortalidad específica. Duración: 8.2 años.
Supervivencia 3D-CRT vs 3D-CRT+ADT: mayor en los hombres con terapia combinada. La estimación de Kaplan-Meier fue del 74% para la terapia combinada frente al 61% en caso de monoterapia a los 8.2 años.		3D-CRT+ADT (nivel bajo) (1)
Mortalidad global 3D-CRT vs 3D-CRT+ADT: más favorable para la terapia combinada a los 8.2 años.		3D-CRT+ADT (nivel bajo) (1)
Mortalidad específica 3D-CRT vs 3D-CRT+ADT: más favorable para la terapia combinada a los 8.2 años.		3D-CRT+ADT (nivel bajo) (1)

3. RADIOTERAPIA VS ESPERA VIGILANTE

A la hora de comparar la radioterapia con la espera vigilante de una manera generalizada, se utilizó un estudio comparativo no aleatorizado (6). Éste comparó la mortalidad global y mortalidad específica entre la EBRT y la espera vigilante.

Tabla 3: Apartado 1, Radioterapia vs Espera Vigilante (resultados generales)		
Estudio	Pacientes	Características, resultados y duración
Albertsen et al. 2007 (6)	Cirugía: 596 EBRT: 642 Espera vigilante: 114	Características: <u>Edad media:</u> EBRT (71), observación (70). <u>Gleason:</u> EBRT (2-4 (3%), 5 (6%), 6 (46%), 7 (25%), 8-10 (20%)), observación (2-4 (17%), 5 (15%), 6 (46%), 7 (11%), 8-10 (11%)) Resultados: Mortalidad global y mortalidad específica Duración: 15 años duración
Mortalidad global EBRT vs Espera vigilante: la mortalidad fue ligeramente mayor en caso de espera vigilante (riesgo relativo de 1.2) a los 15 años.		No diferencias (nivel insuficiente) (6)
Mortalidad específica EBRT vs Espera vigilante: la mortalidad a los 5, 10 y 15 años de seguimiento fue de un 4%, 9% y 17%, y de un 6%, 14% y 25%, respectivamente, a los 15 años.		EBRT (nivel insuficiente) (6, 9)

B. APARTADO 2: CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE

En estos estudios se informó de dos cuestiones diferentes. Por un lado hubo estudios que informaron del grado en el que las variables influyeron sobre los resultados de una manera

generalizada, mientras que otros compararon los tratamientos dentro de cada subgrupo de edad, raza o comorbilidad, de una manera diferenciada. También hubo estudios que valoraron ambas cuestiones. Las variables fueron diferentes de un estudio a otro.

1. CIRUGÍA VS RADIOTERAPIA

A la hora de comparar la cirugía con la radioterapia respecto a las características de los pacientes, se utilizaron 5 estudios comparativos no aleatorizados. El estudio Rice et al. 2011(2) comparó la mortalidad global entre la RP y la EBRT, el Kibel et al. 2012(11) la supervivencia y mortalidad específica entre la RP, la 3D-CRT+IMRT y la BT; el Ferrer et al. 2013(16) y Ferrer et al. 2008(10) la supervivencia entre la RP, la 3D-CRT y la BT; y el Hoffman et al. 2013(4) la mortalidad global y mortalidad específica entre la RP y la EBRT. El tipo de variable (edad, raza o comorbilidad) fue diferente en dependencia del estudio, como se ha comentado anteriormente.

Tabla 4: Apartado 2, Cirugía vs Radioterapia (características del paciente)		
Estudio	Pacientes	Características, variables, resultados y duración
Rice et al. 2011 (2)	RP: 194 EBRT: 252 WW sin tratamiento 2º: 214 WW con tratamiento 2º: 110	Características: Edad media: RP (72.2±1.9), EBRT (74.1±3.1), WW sin tratamiento 2º (75.7±3.8). <u>PSA</u> : RP (5.3±2.2), EBRT (6.0±2.2), WW sin tratamiento 2º (4.7±2.3). <u>Estadio T1</u> : RP (57.2%), EBRT (59.5%), WW sin tratamiento 2º (65.9%). <u>Estadio T2a</u> : RP (42.8%), EBRT (40.5%), WW sin tratamiento 2º (34.1%) Variables: edad, raza, comorbilidad Resultados: mortalidad global. Duración: 7 años
Mortalidad global RP vs EBRT: la edad avanzada supone un riesgo significativo pero la raza no. La presencia de dos o más comorbilidades también supone un factor de riesgo a los 7.2 años.		Edad avanzada y comorbilidad aumentan el riesgo (nivel insuficiente) (2)
<i>*En este estudio la conclusión y grado de evidencia no hicieron referencia a la comparación entre tratamientos, si no al efecto de las variables sobre los resultados de una manera generalizada, sin especificar los subgrupos por características del paciente y sin hacer distinción por subgrupos de tratamiento.</i>		
Kibel et al. 2012 (11) <i>*estudio realizado en dos centros</i>	RP: 6485 (2843 y 3642) 3D-CRT+IMRT: 2264 (1638 y 626) BT: 1680 (1330 Y 350)	Características: Edad media: RP (1º: 60, 2º: 61), 3D-CRT+IMRT (1º: 69, 2º: 70), BT (1º: 68, 2º: 69). <u>Gleason entre 2-6</u> : RP (1º: 70%, 2º: 76%), 3D-CRT+IMRT (1º: 47%, 2º: 61%), BT (1º: 81%, 2º: 89%) Variables: edad, raza y comorbilidad Resultados: supervivencia y mortalidad específica. Duración: 10 años
Supervivencia RP vs 3D-CRT+IMRT: la edad, raza y comorbilidad tuvieron todas significancia de cara a la supervivencia. No hubo diferencias entre subgrupos de tratamiento a los 10 años.		No diferencias (nivel insuficiente) (11)
Mortalidad específica RP vs 3D-CRT+IMRT: la edad, raza y comorbilidad		No diferencias

no tuvieron significancia. No hubo diferencias entre los subgrupos de tratamiento a los 10 años.		(nivel insuficiente) (11)
Supervivencia RP vs BT: la edad, raza y comorbilidad tuvieron todas significancia de cara a la supervivencia. No hubo diferencias entre subgrupos de tratamiento a los 10 años.		No diferencias (nivel insuficiente) (11)
Mortalidad específica RP vs BT: la edad, raza y comorbilidad no tuvieron significancia de cara a la supervivencia. No hubo diferencias entre los subgrupos de tratamiento a los 10 años.		No diferencias (nivel insuficiente) (11)
<i>*Este estudio no se especificó la clasificación por subgrupos de edad, raza o comorbilidad.</i>		
Hoffman et al. 2013 (4)	RP: 1164 EBRT: 491	Características: Edad media: RP (64; 59-68), EBRT (69; 64-71). <u>PSA:</u> RP (<4.0: 9.8%, 4.0-10.0: 61.0%, >10.0: 29.2%), EBRT (<4.0: 9.4%, 4.0-10.0: 55.9%, >10.0: 34.7%). <u>Gleason:</u> RP (2-4: 63.9%, 5-7: 18.2%, 8-10: 6.5%, desconocido: 11.4%), EBRT (2-4: 59.3%, 5-7: 22.1%, 8-10: 9.6%, desconocido: 8.9%) Variables: edad, comorbilidad Resultados: Mortalidad global y específica. Duración: 15 años
Mortalidad global RP vs EBRT: para los dos subgrupos de edades (55-64 y 65-74), la mortalidad global fue menor en los hombres tratados con RP. En cuanto a la comorbilidad (hombres sin ninguna y con alguna comorbilidad), también fue menor en los tratados con RP en ambos subgrupos de comorbilidad a los 15 años.		RP (en ambos grupos de edad y comorbilidad) (nivel insuficiente) (4)
Mortalidad específica RP vs EBRT: para los dos subgrupos de edades (55-64 y 65-74), la mortalidad específica fue menor en los hombres tratados con RP. En cuanto a la comorbilidad (hombres sin ninguna y con alguna comorbilidad), también fue menor en los tratados con RP en ambos subgrupos de comorbilidad a los 15 años.		RP (en ambos grupos de edad y comorbilidad) (nivel insuficiente) (4)
Ferrer et al. 2013 (16) y Ferrer et al. 2008 (10)	RRP: 193 3D-CRT: 194 BT: 317	Características: Edad media: RRP (67.6), 3D-CRT (67.1), BT (66.9). <u>PSA:</u> RRP (7.4), 3D-CRT (7), BT (6.8). <u>Gleason:</u> RRP (5.8), 3D-CRT (5.3), BT (5.1) Variables: edad Resultados: supervivencia. Duración: 2 y 5 años
Supervivencia RRP vs 3D-CRT: no hubo diferencia entre los tratamientos comparando por subgrupos de menos de 65 años y entre 65-70 años, pero sí que las hubo si los subgrupos se componían de pacientes menores de 65 años y mayores de 70 años (a favor de la RRP).		RRP (>70 y <65) y no diferencias (<65 y 65-70) (nivel insuficiente) (16)
Supervivencia RRP vs BT: no hubo diferencia entre los tratamientos comparando por subgrupos de menos de 65 años y entre 65-70 años, pero sí que las hubo si los subgrupos se componían de pacientes menores de 65 años y mayores de 70 años (a favor de la RRP).		RRP (>70 y <65) y no diferencias (<65 y 65-70) (nivel insuficiente) (16)

2. DIFERENTES TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA

A la hora de comparar las diferentes técnicas de radioterapia, se utilizaron 3 ensayos clínicos aleatorizados y 3 estudios comparativos no aleatorizados. Dos ensayos clínicos compararon la mortalidad global entre la 3D-CRT y la 3D-CRT+ADT (1, 8) y otro la supervivencia, mortalidad específica y recidiva bioquímica entre la EBRT y la EBRT+ADT (7). De los estudios no aleatorizados, dos compararon la supervivencia entre la 3D-CRT y la BT (16, 10) y el otro la supervivencia y mortalidad específica entre la 3D-CRT+IMRT y la BT (11).

Tabla 5: Apartado 2, Diferentes técnicas de Radioterapia (características del paciente)		
Estudio	Pacientes	Características, variables, resultados y duración
Ferrer et al. 2013 (16) y Ferrer et al. 2008 (10)	RRP: 193 3D-CRT: 194 BT: 317	Características: <u>Edad media:</u> RP (67.6), 3D-CRT (67.1), BT (66.9). <u>PSA:</u> RP (7.4), 3D-CRT (7), BT (6.8). <u>Gleason:</u> RP (5.8), 3D-CRT (5.3), BT (5.1) Variables: edad Resultados: supervivencia. Duración: 2 y 5 años
Supervivencia 3D-CRT vs BT: no hubo diferencia entre los tratamientos comparando por subgrupos de menos de 65 años y entre 65-70 años. No se reportó la diferencia comparando por subgrupos de menos de 65 años y mayores de 70 años.		No diferencias (65 y 65-70 años) (nivel insuficiente) (16)
D`Amico et al. 2008 (1) Nguyen et al. 2010 (8)	3D-CRT: 104 3D-CRT + ADT: 102	Características: <u>Edad:</u> <70, 70-75 y >75 años. <u>PSA:</u> ≤4 hasta ≥20. <u>Gleason:</u> desde ≤6 hasta 10. <u>Pacientes:</u> T1b-T2b (tenían al menos 10 años de esperanza de vida) Variables: comorbilidad Resultados: mortalidad global. Duración: 8.2 años
Mortalidad global 3D-CRT vs 3D-CRT+ADT: entre los pacientes con ninguna o mínima comorbilidad, la mortalidad fue mayor en aquellos que recibieron monoterapia. Entre aquellos con morbilidad moderada o grave, la mortalidad no tuvo diferencias entre los subgrupos de tratamiento a los 8.2 años.		3D-CRT+ADT (no comorbilidad) y no diferencias (sí comorbilidad) (nivel insuficiente)(1)
Jones et al. 2011 (7)	EBRT: 992 EBRT + ADT: 987	Características: <u>Edad:</u> 71 años o menos. <u>Estadio:</u> T1b, T1c, T2a o T2b. <u>PSA:</u> ≤20 Variables: edad, raza Resultados: Supervivencia, mortalidad específica y recidiva bioquímica. Duración: 9.1 años
Supervivencia EBRT vs EBRT+ADT: fue mayor en caso de terapia combinada en los hombres blancos, pero no en los de color. No hubo diferencias entre tratamientos entre los hombres ≤70 años y entre los >70 años a los 9.1 años.		EBRT+ADT (blancos), no diferencias (de color, ≤ 70, >70) (nivel insuficiente) (7)
Mortalidad específica EBRT vs EBRT+ADT: la terapia combinada se asoció con un descenso de la mortalidad en los blancos, pero no en los		EBRT+ADT (blancos, ≤ 70), no

de color. En cuanto a la edad, la terapia combinada se asoció con un descenso en la mortalidad en los hombres con ≤ 70 años, pero no en los >70 años a los 9.1 años.		diferencias (de color, >70) (nivel insuficiente) (7)
Recidiva bioquímica EBRT vs EBRT+ADT: la terapia combinada se asoció con un descenso en todos los subgrupos de análisis (edad ≤ 70 , >70 , blancos y de color).		No reportadas (7)
Kibel et al. 2012 (11) <i>*estudio realizado en dos centros</i>	RP: 6485 (2843 y 3642) 3D-CRT+IMRT: 2264 (1638 y 626) BT: 1680 (1330 Y 350)	Características: <u>Edad media:</u> RP (1º: 60, 2º: 61), 3D-CRT+IMRT (1º: 69, 2º: 70), BT (1º: 68, 2º: 69). <u>Gleason entre 2-6:</u> RP (1º: 70%, 2º: 76%), 3D-CRT+IMRT (1º: 47%, 2º: 61%), BT (1º: 81%, 2º: 89%) Variables: edad, raza y comorbilidad Resultados: supervivencia y mortalidad específica. Duración: 10 años
Supervivencia 3D-CRT+IMRT vs BT: la edad, raza y comorbilidad fueron significativas. No hubo diferencia entre los subgrupos de tratamiento a los 10 años.		No diferencias (nivel insuficiente) (11)
Mortalidad específica 3D-CRT+IMRT vs BT: la edad, raza y comorbilidad no fueron significativas. No hubo diferencias entre los subgrupos de tratamiento a los 10 años.		No diferencias (nivel insuficiente) (11)
<i>*Este estudio no especificó la clasificación por subgrupos de edad, raza o comorbilidad.</i>		

3. RADIOTERAPIA VS ESPERA VIGILANTE

A la hora de comparar la radioterapia con la espera vigilante, se utilizaron dos estudios comparativos no aleatorizados. El Abdollah et al. 2012(9) comparó la mortalidad específica entre la EBRT y la espera vigilante. El Rice et al. 2011(2) comparó la mortalidad global y la supervivencia libre de recidiva bioquímica entre la EBRT y la espera vigilante.

Tabla 6: Apartado 2, Radioterapia vs Espera Vigilante (características del paciente)		
Estudio	Pacientes	Características, variables, resultados y duración
Abdollah et al. 2012 (9)	EBRT: 46521 Espera vigilante: 22276	Características: <u>Edad media:</u> EBRT (65-69 (24.1%), 70-74 (41.4%), 75-80 (34.5%)); Espera vigilante (65-69 (21.8%), 70-74 (34.0%), 75-80 (44.2%)). <u>Gleason:</u> EBRT (<6: 5.5%; 6-7: 67.8%; 8-10: 26.7%), Espera vigilante (<6: 17.5%; 6-7: 67.6%; 8-10: 14.8%) Variables: edad, comorbilidad Resultados: mortalidad específica. Duración: 10 años
Mortalidad específica EBRT vs Espera vigilante: para los tres subgrupos de comorbilidades analizados (Charlson 0, 1 y mayor de 2), la mortalidad fue menor en los pacientes tratados por EBRT. Para los subgrupos de edades entre 65-69 y 70-74, no hubo diferencias entre la EBRT y la observación, pero en el grupo de edades entre 75 y 80 años, la EBRT se relacionó con una disminución significativa de la mortalidad a los 10 años.		EBRT (comorbilidad, edad 75-80) y no diferencias (65-69 y 70-74) (nivel insuficiente) (9)

Rice et al. 2011 (2)	RP: 194 EBRT: 252 WW sin tratamiento 2º: 214 WW con tratamiento 2º: 110	Características: Edad media: EBRT (74.1±3.1), WW sin tratamiento 2º (75.7±3.8) PSA: EBRT (6.0±2.2), WW sin tratamiento 2º (4.7±2.3). <u>Estadio T1</u> : EBRT (59.5%), WW sin tratamiento 2º (65.9%). <u>Estadio T2a</u> : EBRT (40.5%), WW sin tratamiento 2º (34.1%). Variables: edad, raza, comorbilidad Resultados: mortalidad global y supervivencia libre de recidiva bioquímica. Duración: 7 años
Mortalidad global EBRT vs WW sin tto 2º: la edad y la presencia de dos o más comorbilidades fueron significantes de cara a la mortalidad, no así la raza.		Edad avanzada y comorbilidad aumentan el riesgo (nivel insuficiente) (2)
Supervivencia libre de recidiva bioquímica EBRT vs WW sin tto 2º: ni la edad, raza ni comorbilidad fueron significativas de cara a la supervivencia		No reportadas (2)
<i>*En este estudio la conclusión y grado de evidencia no hicieron referencia a la comparación entre tratamientos, si no al efecto de las variables sobre los resultados de una manera generalizada, sin especificar los subgrupos por características del paciente y sin hacer distinción por subgrupos de tratamiento.</i>		

C. APARTADO 3: CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

En estos estudios se informó de dos cuestiones diferentes. Por un lado hubo estudios que informaron del grado en el que las variables influyeron sobre los resultados de una manera generalizada, mientras que otros compararon los tratamientos dentro de cada subgrupo de estadio tumoral, nivel de PSA, riesgo tumoral o puntuación histológica de Gleason, de una manera diferenciada. También hubo estudios que valoraron ambas cuestiones. Las variables fueron diferentes de un estudio a otro.

1. CIRUGÍA VS RADIOTERAPIA

A la hora de comparar la cirugía con la radioterapia, se utilizaron 6 estudios comparativos no aleatorizados. El estudio Rice et al. 2011(2) comparó la supervivencia y recidiva bioquímica entre la RP y la EBRT; el Kibel et al. 2012(11) la supervivencia y mortalidad específica entre la RP, la 3D-CRT+IMRT y la BT; el Ferrer et al. 2013(16) y Ferrer et al. 2008(10) la supervivencia entre la RP, la 3D-CRT y la BT; el Hoffman 2013(4) la mortalidad global y mortalidad específica entre la RP y la EBRT; y el D`Amico et al. 2007(14) la mortalidad específica entre la RP y la 3D-CRT.

Tabla 7: Apartado 3, Cirugía vs Radioterapia (características del tumor)		
Estudio	Pacientes	Características, variables, resultados y duración
Kibel et al. 2012 (11) <i>*estudio realizado en dos centros</i>	RP: 6485 (2843 y 3642) 3D-CRT+IMRT: 2264 (1638 y 626) BT: 1680 (1330 y 350)	Características: <u>Edad media:</u> RP (1º: 60, 2º: 61), 3D-CRT+IMRT (1º: 69, 2º: 70), BT (1º: 68, 2º: 69). <u>Gleason entre 2-6:</u> RP (1º: 70%, 2º: 76%), 3D-CRT+IMRT (1º: 47%, 2º: 61%), BT (1º: 81%, 2º: 89%) Variables: riesgo tumoral Resultados: supervivencia y mortalidad específica. Duración: 10 años
Supervivencia RP vs BT: la RP se asoció con aumento de la supervivencia en todos los subgrupos de riesgo (bajo, intermedio y alto) a los 10 años.		RP (nivel insuficiente) (11)
Mortalidad específica RP vs BT: no hubo diferencias significativas entre los tratamientos dentro de cada subgrupo de riesgo de cáncer a los 10 años.		No diferencias (nivel insuficiente) (11)
Supervivencia global RP vs 3D-CRT+IMRT: la RP se asoció con un incremento en todos los subgrupos de riesgo (bajo, intermedio y alto) a los 10 años.		RP (nivel insuficiente) (11)
Mortalidad específica RP vs 3D-CRT+IMRT: no hubo diferencias significativas entre los tratamientos dentro de cada subgrupo de riesgo de cáncer a los 10 años.		No diferencias (nivel insuficiente) (11)
Rice et al. 2011 (2)	RP: 194 EBRT: 252 WW sin tratamiento 2º: 214 WW con tratamiento 2º: 110	Características: <u>Edad media:</u> EBRT (74.1±3.1), WW sin tratamiento 2º (75.7±3.8) <u>PSA:</u> EBRT (6.0±2.2), WW sin tratamiento 2º (4.7±2.3). <u>Estadio T1:</u> EBRT (59.5%), WW sin tratamiento 2º (65.9%). <u>Estadio T2a:</u> EBRT (40.5%), WW sin tratamiento 2º (34.1%) Variables: nivel de PSA, estadio tumoral Resultados: mortalidad global y recidiva bioquímica. Duración: 7 años
Mortalidad global RP vs EBRT: el PSA al diagnóstico no fue un predictor de mortalidad global. El estadio clínico T tampoco.		No efecto del PSA ni del estadio tumoral (nivel insuficiente) (2)
Recidiva bioquímica RP vs EBRT: los puntajes más elevados de PSA predijeron mayor recidiva. El estadio T no fue un significativo predictor de recidiva bioquímica.		No reportadas (2)
<i>*En este estudio la conclusión y grado de evidencia no hicieron referencia a la comparación entre tratamientos, si no al efecto de las variables sobre los resultados de una manera generalizada, sin especificar los subgrupos por características del tumor y sin hacer distinción por subgrupos de tratamiento.</i>		
Ferrer et al. 2013 (16) y Ferrer et al. 2008 (10)	RRP: 193 3D-CRT: 194 BT: 317	Características: <u>Edad media:</u> RP (67.6), 3D-CRT (67.1), BT (66.9). <u>PSA:</u> RP (7.4), 3D-CRT (7), BT (6.8). <u>Gleason:</u> RP (5.8), 3D-CRT (5.3), BT (5.1) Variables: riesgo tumoral Resultados: supervivencia. Duración: 2 y 5 años
Supervivencia global RRP vs BT: no hubo diferencia significativa entre los tratamientos cuando se compararon los pacientes con bajo e intermedio riesgo tumoral.		No diferencias (nivel insuficiente) (16)
Supervivencia global RRP vs 3D-CRT: no hubo diferencia significativa entre los tratamientos cuando se compararon los pacientes con bajo e		No diferencias (nivel insuficiente)

intermedio riesgo tumoral.		(16)
Hoffman et al. 2013 (4)	RP: 1164 EBRT: 491	Características: <u>Edad media:</u> RP (64; 59-68), EBRT (69; 64-71). <u>PSA:</u> RP (<4.0: 9.8%, 4.0-10.0: 61.0%, >10.0: 29.2%), EBRT (<4.0: 9.4%, 4.0-10.0: 55.9%, >10.0: 34.7%). <u>Gleason:</u> RP (2-4: 63.9%, 5-7: 18.2%, 8-10: 6.5%, desconocido: 11.4%), EBRT (2-4: 59.3%, 5-7: 22.1%, 8-10: 9.6%, desconocido: 8.9%) Variables: riesgo tumoral Resultados: mortalidad global y mortalidad específica. Duración: 15 años duración
Mortalidad global RP vs EBRT: más favorable a los 15 años para los hombres con alto y bajo riesgo tumoral que fueron tratados por RP.		RP (nivel insuficiente) (4)
Mortalidad específica RP vs EBRT: más favorable a los 15 años para los hombres con alto riesgo tumoral que fueron tratados por RP. No diferencias en los de bajo riesgo.		RP (alto riesgo) y no diferencias (bajo riesgo) (nivel insuficiente) (4)
D'Amico et al. 2007 (14)	RRP: 660 3D-CRT: 288	Características: <u>Edad:</u> RRP (67 ;62-71), 3D-CRT (72 ;68-76). <u>PSA:</u> RRP (<4: 22%, 4-10: 56%, 10-20: 15%, >20: 7%), 3D-CRT (<4: 6%, 4-10: 51%, 10-20: 28%, >20: 15%). <u>Gleason:</u> RRP (<6: 48%, 7: 41%, 8-10: 11%), 3D-CRT (<6: 35%, 7: 51%, 8-10: 14%) Variables: PSA, Gleason, estadio tumoral Resultados: mortalidad específica. Duración: 7 años
Mortalidad específica RRP vs 3D-CRT: fue más favorable para los hombres con PSA>20 que fueron tratados con RRP. También en aquellos con un Gleason de 7 o mayor, o con un estadio tumoral T1c. En aquellos con Gleason ≤6 no hubo diferencias entre los grupos a los 7 años.		RRP (PSA>20, Gleason7, estadio T1c) y no diferencias (Gleason≤6) (nivel insuficiente) (14)

2. DIFERENTES TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA

A la hora de comparar las diferentes técnicas de radioterapia, se utilizó un ensayo clínico aleatorizado y 3 estudios comparativos no aleatorizados. El ensayo clínico comparó la supervivencia, mortalidad específica y recidiva bioquímica entre la EBRT y la EBRT+ADT (7). De los estudios no aleatorizados, dos de ellos compararon la supervivencia entre la 3D-CRT y la BT (16, 10), y el otro la mortalidad específica entre la 3D-CRT+IMRT y la BT (11).

Tabla 8: Apartado 3, Diferentes técnicas de Radioterapia (características del tumor)		
Estudio	Pacientes	Características, variables, resultados y duración
Kibel et al. 2012 (11) <i>*estudio realizado en dos centros</i>	RP: 6485 (2843 y 3642) 3D-CRT+IMRT: 2264 (1638 y 626) BT: 1680 (1330 y 350)	Características: <u>Edad media:</u> RP (1º: 60, 2º: 61), 3D-CRT+IMRT (1º: 69, 2º: 70), BT (1º: 68, 2º: 69). <u>Gleason entre 2-6:</u> RP (1º: 70%, 2º: 76%), 3D-CRT+IMRT (1º: 47%, 2º: 61%), BT (1º: 81%, 2º: 89%) Variables: riesgo tumoral Resultados: mortalidad específica. Duración: 10 años

Mortalidad específica 3D-CRT+IMRT vs BT: no hubo diferencias significativas dentro de cada subgrupo de riesgo de cáncer a los 10 años.		No diferencias (nivel insuficiente) (11)
Ferrer et al. 2013 (16) y Ferrer et al. 2008 (10)	RRP: 193 3D-CRT: 194 BT: 317	Características: <u>Edad media:</u> RP (67.6), 3D-CRT (67.1), BT (66.9). <u>PSA:</u> RP (7.4), 3D-CRT (7), BT (6.8). <u>Gleason:</u> RP (5.8), 3D-CRT (5.3), BT (5.1) Variables: riesgo tumoral Resultados: supervivencia. Duración: 2 y 5 años
Supervivencia global 3D-CRT vs BT: no hubo diferencia significativa entre los tratamientos cuando se compararon los pacientes con bajo e intermedio riesgo tumoral.		No diferencias (nivel insuficiente) (16)
Jones et al. 2011 (7)	EBRT: 992 EBRT+ADT: 987	Características: <u>Edad:</u> 71 años o menos. <u>Estadio:</u> T1b, T1c, T2a o T2b. <u>PSA:</u> ≤20 Variables: riesgo tumoral Resultados: Supervivencia, mortalidad específica y recidiva bioquímica. Duración: 9.1 años
Supervivencia EBRT vs EBRT+ADT: entre los hombres con riesgo intermedio, la supervivencia en caso de terapia combinada fue de un 60% frente a la monoterapia (54%). En caso de bajo riesgo, la supervivencia fue del 67% en caso de terapia combinada frente al 60% en caso de monoterapia a los 9.1 años.		EBRT+ADT (nivel insuficiente) (7)
Mortalidad específica EBRT vs EBRT+ADT: el riesgo fue mayor en caso de monoterapia, aunque no hubo diferencias en el caso de riesgo bajo a los 9.1 años.		EBRT+ADT y no diferencias (riesgo bajo) (nivel insuficiente) (7)
Recidiva bioquímica EBRT vs EBRT+ADT: fue menor en caso de terapia combinada en todos los subgrupos a los 9.1 años.		No reportadas (7)

3. RADIOTERAPIA VS ESPERA VIGILANTE

A la hora de comparar la radioterapia con la espera vigilante, se utilizaron 2 estudios comparativos no aleatorizados. Uno de ellos comparó la mortalidad específica entre la EBRT y la espera vigilante (9); y el otro comparó la mortalidad global y la recidiva bioquímica entre la EBRT y la espera vigilante (2).

Tabla 9: Apartado 3, Radioterapia vs Espera Vigilante (características del tumor)		
Estudio	Pacientes	Características, variables, resultados y duración
Abdollah et al. 2012 (9)	EBRT: 46521 Espera vigilante: 22276	Características: <u>Edad media:</u> EBRT (65-69 (24.1%), 70-74 (41.4%), 75-80 (34.5%)); observación (65-69 (21.8%), 70-74 (34.0%), 75-80 (44.2%)). <u>Gleason:</u> EBRT (<6: 5.5%; 6-7: 67.8%; 8-10: 26.7%), observación (<6: 17.5%; 6-7: 67.6%; 8-10: 14.8%) Variables: riesgo tumoral Resultados: mortalidad específica. Duración: 10 años

Mortalidad específica EBRT vs Espera vigilante: no hubo diferencias entre los tratamientos en los pacientes con riesgo bajo e intermedio (3.7% y 4.1% respectivamente). En pacientes con riesgo alto sí que hubo diferencias significativas (14.4% en caso de la espera vigilante frente a un 8.8% en caso de EBRT).		EBRT (alto riesgo) y no diferencias (bajo e intermedio riesgo) (nivel insuficiente) (9)
Rice et al. 2011 (2)	RP: 194 EBRT: 252 WW sin tratamiento 2º: 214 WW con tratamiento 2º: 110	Características: <u>Edad media:</u> EBRT (74.1±3.1), WW sin tratamiento 2º (75.7±3.8) <u>PSA:</u> EBRT (6.0±2.2), WW sin tratamiento 2º (4.7±2.3). <u>Estadio T1:</u> EBRT (59.5%), WW sin tratamiento 2º (65.9%). <u>Estadio T2a:</u> EBRT (40.5%), WW sin tratamiento 2º (34.1%) Variables: nivel PSA, estadio tumoral Resultados: mortalidad global. Duración: 7 años
Mortalidad global EBRT vs WW sin tto 2º: el PSA al diagnóstico no fue un predictor de mortalidad global. El estadio clínico T tampoco.		No efecto del PSA ni del estadio tumoral (nivel insuficiente) (2)
Recidiva bioquímica EBRT vs WW sin tto 2º: el PSA fue un predictor significativo de recidiva, no lo fue el estadio clínico.		No reportadas (2)
<i>*En este estudio la conclusión y grado de evidencia no hicieron referencia a la comparación entre tratamientos, si no al efecto de las variables sobre los resultados de una manera generalizada, sin especificar los subgrupos por características del tumor y sin hacer distinción por subgrupos de tratamiento.</i>		

V. DISCUSIÓN

A continuación se expone una síntesis de los datos obtenidos de las tablas anteriores, comparando los tratamientos respecto al tipo de resultado. En caso de que el grado de evidencia no se mencione se entenderá que es insuficiente. En el último apartado se exponen las limitaciones de la revisión sistemática que sirvió para la elaboración de este informe.

A. APARTADO 1

La **mortalidad global** comparando la RP con la EBRT fue menor en caso de RP (2-5, 17) (grado de evidencia bajo). Comparando la RP con la BT no se encontraron diferencias significativas (3-5, 17). En caso de comparar la EBRT con la BT (3) fue menor en caso de BT. Comparando la 3D-CRT con la 3D-CRT+ADT (1) fue menor en caso de la 3D-CRT+ADT (grado de evidencia bajo). Respecto a la espera vigilante, comparando la EBRT con la espera vigilante (6) no se encontraron diferencias entre ambos tratamientos.

En cuanto a la **supervivencia** no se encontraron diferencias entre los tratamientos ni comparando la RRP con la 3D-CRT (16), ni la RRP con la BT (16), ni la 3D-CRT con la BT (16), ni la RP con la 3D-CRT+IMRT (11), ni la 3D-CRT+IMRT con la BT (11). Si que se encontraron ligeras diferencias a favor de la BT al compararla con la RP en un estudio (11). Al comparar la 3D-CRT

con la 3D-CRT+ADT (1), la supervivencia fue mayor en caso de terapia combinada (grado de evidencia bajo).

La **mortalidad específica** comparando la RP con la EBRT fue menor en caso de RP (3-6, 17, 18) (grado de evidencia bajo). Comparando la RP con la BT no se encontraron diferencias (3, 5, 11); tampoco al comparar la RP con la 3D-CRT+IMRT (11). Comparando la EBRT con la BT (3, 12) fue menor en caso de BT. Comparando la 3D-CRT+IMRT con la BT (11) y la BT con la EBRT+BT (12) no se encontraron diferencias significativas. En caso de comparar la EBRT con la EBRT+BT (12) fue menor en caso de la terapia combinada, al igual que al comparar la 3D-CRT con la 3D-CRT+ADT (1) (grado de evidencia bajo). Finalmente comparando la EBRT con la espera vigilante (6, 9), fue menor en caso de EBRT.

La **calidad de vida** comparando la RP con la EBRT (13) y la RP con la BT (13) (problemas urinarios, sexuales e intestinales) fue favorable en caso de la RP. Comparando la RRP con la 3D-CRT (16) y la RRP con la BT (16) no se encontraron diferencias significativas, ni comparando la EBRT (IMRT o 3D-CRT) con la BT (13) (problemas urinarios, sexuales e intestinales) y la 3D-CRT con la BT (16, 10).

Las **metástasis** comparando la 3D-CRT, la BT, la IMRT y la EBRT+BT entre sí (15), fueron negativas en un 96%, 99%, 97% y 97% de los pacientes, respectivamente. No hubo por tanto diferencias significativas entre ellas.

Las conclusiones y grado de evidencia para los **eventos adversos** no fueron reportadas. Comparando la 3D-CRT con la BT (15) e IMRT con la 3D-CRT (15), no parece haber diferencias significativas (problemas sexuales, urinarios e intestinales), mientras que en las comparaciones IMRT con la EBRT+BT (15), IMRT con la BT (15) y 3D-CRT con la EBRT+BT (15), sí que parece haber mayor diferencia en lo referente a la patología genitourinaria, que parece más favorable a la IMRT, IMRT y 3D-CRT, respectivamente.

Las conclusiones y grado de evidencia para la **recidiva bioquímica** no fueron reportadas. Comparando la RRP con la 3D-CRT (16) y la RRP con la BT (16), parece más favorable a la RRP en el primer caso y a la BT en el segundo. Comparando la 3D-CRT, la BT, la IMRT y la EBRT+BT entre sí (15), los porcentajes de negatividad en la recidiva bioquímica fueron de un 74%, 94%, 87% y 94%, respectivamente. A excepción de la 3D-CRT, en el resto de tratamientos no parece que haya diferencias significativas entre sí.

B. APARTADO 2

La **mortalidad global** comparando la RP con la EBRT (4), tanto en el subgrupo de edad comprendido entre 55-64 años como en el de 65-74 años, fue menor en el caso de RP. En cuanto a la comorbilidad, también en ambos subgrupos de comorbilidad (alguna o ninguna comorbilidad) fue menor si eran intervenidos por RP. Otro estudio que comparó la RP con la EBRT (2), informó de que la edad y el grado de comorbilidad tuvieron efecto significativo en la mortalidad, mientras que la raza no. Este estudio no comparó por subgrupos de tratamiento ni especificó los subgrupos por características del paciente. Comparando la 3D-CRT con la 3D-

CRT+ADT (1), en los pacientes con ninguna o mínima morbilidad, fue mayor en aquellos que recibieron monoterapia. En los pacientes con morbilidad moderada o grave no hubo diferencias entre los subgrupos de tratamiento. Finalmente comparando la EBRT con la espera vigilante (2), la edad y la presencia de dos o más comorbilidades fueron significativas, no así la raza. Este estudio no comparó por subgrupos de tratamiento ni especificó los subgrupos por características del paciente.

En cuanto a la **supervivencia**, comparando la RRP con la 3D-CRT (16) y la RRP con la BT (16) fue mayor en los tratados por RRP si comparáramos los pacientes por subgrupos de menos de 65 años y más de 70. No hubo diferencias de tratamiento entre los subgrupos si estos se dividían en menores de 65 años y entre 65 y 70 años. Comparando la 3D-CRT con la BT (16), no hubo diferencias entre los tratamientos comparando por subgrupos de edad (menores de 65 años y entre 65-70), pero no se reportó la diferencia al comparar por subgrupos de menos de 65 años y más de 70 años. Al comparar la RP con la 3D-CRT+IMRT (11), la RP con la BT (11) y la 3D-CRT+IMRT con la BT (11), la edad, raza y comorbilidad fueron significativas, aunque no se especificó la división por subgrupos de dichas variables. En todo caso no hubo diferencia entre los subgrupos de tratamiento. Finalmente comparando la EBRT con la EBRT+ADT (7), la terapia combinada aumentó la supervivencia en los hombres blancos, no así en los hombres de color. No hubo diferencias tampoco entre los tratamientos en los ≤ 70 y en los >70 años.

La **mortalidad específica** comparando la RP con la EBRT (4) fue menor en los hombres tratados por RP en los dos subgrupos de edad (55-64 y 65-74). En cuanto a la comorbilidad, también en ambos subgrupos de comorbilidad (alguna o ninguna comorbilidad) fue menor si eran tratados mediante RP. Comparando la RP con la 3D-CRT+IMRT (11), la RP con la BT (11) y la 3D-CRT+IMRT con la BT (11), la edad, raza y comorbilidad no fueron significativas de cara a la mortalidad específica. No hubo diferencias entre los subgrupos de tratamiento, aunque no se especificaron los subgrupos por edad, raza o comorbilidad. Al comparar la EBRT con la EBRT+ADT (7), fue menor en caso de recibir terapia combinada en los pacientes blancos; pero no hubo diferencias en los de color. En cuanto a la edad, la terapia combinada se asoció con un descenso de la mortalidad en los hombres con ≤ 70 años, pero no en los >70 años. Finalmente comparando la EBRT con la espera vigilante (9), para los tres subgrupos de comorbilidades analizados (Charlson 0, 1 y mayor de 2) y para el subgrupo de edad 75-80 años, fue menor en caso de ser tratados por EBRT. Para los subgrupos de edades comprendidas entre 65-69 y 70-74, no hubo diferencias entre la EBRT y la espera vigilante.

Las conclusiones y grado de evidencia para la **recidiva bioquímica** no fueron reportadas. Comparando la EBRT con la EBRT+ADT (7), la terapia combinada se asoció con un descenso en todos los subgrupos de análisis (edad ≤ 70 , >70 , blancos y hombres de color).

Las conclusiones y grado de evidencia para la **supervivencia libre de recidiva bioquímica** no fueron reportadas. Comparando la EBRT con la espera vigilante (2), ni la edad, raza ni comorbilidad fueron significativas. Este estudio no comparó por subgrupos de tratamiento ni especificó los subgrupos por características del paciente.

C. APARTADO 3

La **mortalidad global** comparando la RP con la EBRT (4), fue menor en los hombres con alto riesgo tumoral que fueron tratados por RP; también en aquellos con bajo riesgo. Comparando la RP con la EBRT (2) y la EBRT con la observación (2), ni el PSA ni el estadio tumoral fueron significativos. Este estudio no comparó por subgrupos de tratamiento ni especificó los subgrupos por características del tumor.

En cuanto a la **supervivencia**, comparando la RRP con la 3D-CRT (16) y la RRP con la BT (16) no se encontraron diferencias significativas entre los tratamientos cuando se compararon los pacientes con bajo e intermedio riesgo tumoral. Lo mismo pasó al comparar la 3D-CRT con la BT (16). Comparando la RP con la 3D-CRT+IMRT (11) y la RP con la BT (11), la RP se asoció con un incremento de la supervivencia en todos los subgrupos de riesgo (bajo, intermedio y alto). Finalmente comparando la EBRT con la EBRT+ADT (7), la supervivencia en caso de terapia combinada fue mayor tanto en los hombres con intermedio como con bajo riesgo.

La **mortalidad específica** comparando la RP con la EBRT (4), fue menor en los hombres con alto riesgo tumoral que fueron tratados por RP; no hubo diferencias en aquellos con bajo riesgo. Comparando la RRP con la 3D-CRT (14), la mortalidad fue menor en los hombres con PSA>20, Gleason ≥ 7 o estadio tumoral T1c tratados por RRP; en caso de Gleason ≤ 6 no hubo diferencias entre los tratamientos. Comparando la RP con la 3D-CRT+IMRT (11), la RP con la BT (11) y la 3D-CRT+IMRT con la BT (11), no se encontraron diferencias significativas dentro de cada subgrupo de riesgo de cáncer (alto, intermedio y bajo). Comparando la EBRT con la EBRT+ADT (7), la mortalidad fue mayor en caso de monoterapia, pero no el subgrupo de bajo riesgo. Finalmente comparando la EBRT con la espera vigilante (9) no se encontraron diferencias entre los tratamientos en los pacientes con riesgo bajo e intermedio, mientras que en aquellos con riesgo alto sí que hubo diferencias significativas a favor de la EBRT.

Las conclusiones y grado de evidencia para la **recidiva bioquímica** no fueron reportadas. Comparando la RP con la EBRT (2) y la EBRT con la observación (2), los puntajes más elevados de PSA predijeron mayor recidiva bioquímica. El estadio T no fue un significativo predictor de recidiva bioquímica. Este estudio no comparó por subgrupos de tratamiento ni especificó los subgrupos por características del tumor. Comparando la EBRT con la EBRT+ADT (7), fue menor en caso de terapia combinada en todos los subgrupos de riesgo.

D. LIMITACIONES DE LA EVIDENCIA

La revisión que sirvió para la elaboración de este informe tuvo varias limitaciones. En primer lugar, aunque hubo más ensayos clínicos aleatorizados disponibles para esta revisión que para la del 2008, el número de ensayos clínicos que comparaban directamente los diferentes tratamientos con un grado de evidencia adecuado fue todavía pequeño. Además la eficacia y seguridad de los tratamientos emergentes sigue siendo todavía una incertidumbre.

En segundo lugar, hubo poca información de los resultados de acuerdo a las principales características de los pacientes y del tumor. Los ensayos clínicos revisados que realizaron análisis de subgrupos de acuerdo a las características del paciente o del tumor a menudo no tuvieron el poder suficiente para detectar efectos significativos dentro de los subgrupos.

En tercer lugar, existió una amplia variación en la presentación de estudios y las definiciones de los resultados, las características del tumor y del paciente, que hicieron difícil la síntesis de las pruebas. Por ello, se recomienda una estandarización de las definiciones de las características del tumor, tales como el nivel de recidiva del PSA y una mejora en la presentación de los resultados clínicos.

En cuarto lugar, esta revisión sólo incluyó estudios publicados en inglés y utilizó puntos de corte específicos para excluir estudios comparativos no aleatorizados con un tamaño muestral pequeño. La inclusión de estos estudios, podría haber dado conclusiones adicionales o haber contradicho algunas. Además, esta revisión solo informó de estudios con enfermedad en estadio T1-T3a, excluyendo aquellos que informaban de la enfermedad en estadio T3b o T4. Como consecuencia, información potencialmente relevante para el tema de esta revisión pudo no haber sido recogida.

En quinto lugar, debido a que la mortalidad específica por cáncer de próstata está sujeta al sesgo de verificación, la mortalidad global, debido a que no está sujeta a dicho sesgo, pudo ser una medida de resultado más consistente. Una de las principales preocupaciones con el resultado mortalidad global se encontró evaluando el estado de la comorbilidad, ya que la mayoría de los estudios incluidos informaron del uso de diferentes criterios para evaluar dicho estado.

En sexto lugar, los resultados informados para los ensayos clínicos y estudios comparativos no aleatorizados en los estudios revisados demuestran la diversidad de resultados que los investigadores consideraron; algunos de ellos (por ejemplo, la recidiva bioquímica), fueron clínicamente irrelevantes en términos de supervivencia, progresión libre de metástasis o de síntomas.

En séptimo lugar, a pesar de la evidencia de los ensayos clínicos que sugirió que la espera vigilante debía ser ofrecida a los hombres con tumores de bajo riesgo, cada vez parece más claro que algunos pacientes con cáncer de riesgo intermedio también podrían ser candidatos a este tipo de enfoque, comparación que en esta revisión todavía careció de un grado de evidencia suficiente.

En octavo lugar, pocas de las comparaciones de los estudios no aleatorizados pudieron superponerse a las de los ensayos clínicos, por comparar diferentes resultados y tratamientos.

En noveno lugar, no se identificaron estudios que compararan la vigilancia activa con las terapias de tratamiento actuales. Estos estudios podrían evitar el sobrediagnóstico y sobretratamiento potencial en los hombres con cáncer detectado por PSA (especialmente en enfermedad con nivel bajo de PSA/riesgo bajo y también para la enfermedad con nivel intermedio de PSA/riesgo intermedio).

Finalmente, hay que recordar que los tumores en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado sometidos a radioterapia como tratamiento primario, es probable que puedan estar subestadificados, ya que no puede practicarse la estadificación postcirugía.

Por otra parte, ya que el cáncer de próstata sigue siendo una causa importante de mortalidad entre los hombres, una necesidad de investigación sigue siendo la búsqueda de mejores marcadores pronóstico para predecir el riesgo de recidiva. Por último, algunos estudios analizados en esta revisión sugirieron que los resultados de la cirugía y la radiación estuvieron influenciados por el centro y la especialización del cirujano. Además, la mayoría de estos estudios no proporcionó información sobre como estas variables podrían haber influido en los resultados.

VI. CONCLUSIONES

En general, el grado de evidencia para el tratamiento de cáncer de próstata sigue evolucionando, pero sigue siendo en gran medida inadecuado para determinar los beneficios y riesgos comparativos. Pocas conclusiones claras se pueden sacar de momento de los estudios actuales. Del apartado de “Discusión”, se intentó de una forma resumida informar de los resultados más importantes (mortalidad global o supervivencia y mortalidad específica) entre la RP, radioterapia externa, braquiterapia y espera vigilante, como a continuación se muestra.

Respecto al **apartado 1** (resultados generales), se puede decir que tanto la mortalidad global como la específica fueron menores en caso de RP cuando se comparó con la EBRT. No ocurrió lo mismo al comparar la RP con la BT, donde no se encontraron diferencias significativas. Además en caso de comparar la EBRT con la BT resultó más favorable la BT en lo que se refiere a mortalidad global y específica. Esto lo apoyó otros estudios en los que al comparar la mortalidad específica entre la EBRT con la EBRT+BT, y la BT con la EBRT+BT, en el primero fue más favorable la terapia combinada y en el segundo no se encontraron diferencias entre los tratamientos. Además la terapia combinada 3D-CRT+IMRT pareció tener mejores resultados que la EBRT ya que al compararla con la RP y la BT, en términos de mortalidad específica y supervivencia, no se encontraron diferencias significativas. Por último al comparar la EBRT con la espera vigilante, no se encontraron diferencias en lo que se refiere a la mortalidad global, pero sí se encontraron a favor de la EBRT al comparar la mortalidad específica.

En cuanto al **apartado 2** (características del paciente), al comparar la RP con la 3D-CRT+IMRT y con la BT, tanto la edad, raza y comorbilidad influyeron en la supervivencia, pero ninguna de ellas en la mortalidad específica. En otro estudio que comparó la RP con la EBRT y la EBRT con la espera vigilante se demostró que todas a excepción de la raza influyeron en la mortalidad global.

En términos de mortalidad global y específica, se encontraron diferencias en varios subgrupos de edad y comorbilidad a favor de la RP cuando se comparó con la EBRT. Aún así en términos de supervivencia y mortalidad específica no se encontraron diferencias entre la RP con la 3D-

CRT+IMRT, la RP con la BT o la 3D-CRT+IMRT con la BT en subgrupos de edad, raza o comorbilidad. Además al comparar la EBRT con la espera vigilante, tanto en grupos de elevada morbilidad como de edad avanzada se encontraron diferencias a favor de la EBRT respecto a la mortalidad específica, pero no fue así en otros subgrupos de edades más jóvenes, donde no se encontraron diferencias.

En cuanto al **apartado 3** (características del tumor), al comparar la RP con la EBRT y la EBRT con la Espera vigilante, ni el PSA ni el estadio tumoral fueron significativos de cara a la mortalidad global.

Se puede decir que en términos de mortalidad específica, se encontraron diferencias a favor de la RP comparándola con la EBRT en los pacientes con riesgo alto, pero no en los de bajo riesgo. En lo que se refiere a la mortalidad global tanto en el subgrupo de alto como en el de bajo riesgo se encontraron diferencias a favor de la RP sobre la EBRT. En cuanto a la mortalidad específica, al comparar la RP con la 3D-CRT+IMRT, la RP con la BT y la 3D-CRT+IMRT con la BT no se encontraron diferencias entre los tratamientos dentro de cada subgrupo de riesgo. Sin embargo, en términos de supervivencia, al comparar la RP con la BT y la RP con la 3D-CRT+IMRT, se encontraron diferencias significativas a favor de la RP en todos los subgrupos de riesgo. Finalmente comparando la EBRT con la espera vigilante, se encontraron diferencias a favor de la EBRT en el subgrupo de alto riesgo, al comparar la mortalidad específica, pero no en los de riesgo bajo o intermedio.

Aunque una limitada evidencia parece favorecer la cirugía sobre la espera vigilante o la radioterapia externa, la BT sobre la EBRT, o la EBRT+ADT sobre la EBRT, los pacientes con más probabilidades de beneficiarse del tratamiento y la aplicabilidad de estos resultados de los estudios en la práctica clínica siguen siendo inciertas. Son necesarios todavía más cantidad de ensayos clínicos y estudios observacionales mejor diseñados que reflejen la práctica contemporánea y puedan controlar muchos de los factores de confusión conocidos/desconocidos que puedan afectar a los resultados a largo plazo. Existe también una necesidad urgente para que los médicos puedan categorizar adecuadamente a los pacientes en diferentes subgrupos de riesgo. Además todos los tratamientos actualmente disponibles para el cáncer de próstata clínicamente localizado pueden ocasionar complicaciones, incluyendo la disfunción sexual, urinaria e intestinal. Por ello los pacientes deben ser informados y tener una participación activa en el proceso de toma de decisiones y considerar los beneficios y los daños de cada uno de los tratamientos.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2008 Jan 23;299(3):289-95. PMID: 18212313
2. Rice KR, Colombo ML, Wingate J, Chen Y, Cullen J, McLeod DG, Brassell SA. Low risk prostate cancer in men ≥ 70 years old: To treat or not to treat. *Urol Oncol*. 2013 Aug;31(6):755-60. Epub 2011 Aug 26. PMID: 21872499
3. Mukherjee S, Reddy CA, Ciezki JP, et al. Risk of developing myelodysplastic syndromes in prostate cancer patients definitively treated with radiation. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Mar;106(3):djt462. Epub 2014 Feb 27. PMID: 24577815
4. Hoffman RM, Koyama T, Fan KH, et al. Mortality after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2013 May 15;105(10):711-8. PMID: 23615689
5. Nepple KG, Stephenson AJ, Kallogjeri D, et al. Mortality after prostate cancer treatment with radical prostatectomy, external-beam radiation therapy, or brachytherapy in men without comorbidity. *Eur Urol*. 2013 Sep;64(3):372-8. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23506834
6. Albertsen PC, Hanley JA, Penson DF, et al. 13-year outcomes following treatment for clinically localized prostate cancer in a population based cohort. *J Urol*. 2007 Mar;177(3):932-6. PMID: 17296379
7. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 Jul 14;365(2):107-18. PMID: 21751904
8. Nguyen PL, Chen MH, Renshaw AA, et al. Survival following radiation and androgen suppression therapy for prostate cancer in healthy older men: implications for screening recommendations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Feb 1;76(2):337-41. PMID: 19395186
9. Abdollah F, Sun M, Schmitges J, et al. Competing-risks mortality after radiotherapy vs. observation for localized prostate cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Sep 1;84(1):95-103. PMID: 22330991
10. Ferrer M, Suarez JF, Guedea F, et al. Health-related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external beam radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Oct 1;72(2):421-32. PMID: 18325680
11. 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. *J Urol*. 2012 Apr;187(4):1259-65. PMID: 22335870

- 12.** Shen X, Keith SW, Mishra MV, et al. The impact of brachytherapy on prostate cancer-specific mortality for definitive radiation therapy of high-grade prostate cancer: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jul 15;83(4):1154-9. PMID: 22270175
- 13.** Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med.* 2008 Mar 20;358(12):1250-61. PMID:18354103
- 14.** D'Amico AV, Chen MH, Catalona WJ, et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or external beam radiation therapy in men with 1 or more high-risk factors. *Cancer.* 2007 Jul 01;110(1):56-61.
- 15.** Wong WW, Vora SA, Schild SE, et al. Radiation dose escalation for localized prostate cancer: intensity-modulated radiotherapy versus permanent transperineal brachytherapy. *Cancer.* 2009 Dec 1;115(23):5596-606. PMID: 19670452
- 16.** Ferrer M, Guedea F, Suarez JF, et al. Quality of life impact of treatments for localized prostate cancer: cohort study with a 5 year follow-up. *Radiother Oncol.* 2013 Aug;108(2):306-13. Epub 2013 Jul 9. PMID: 23849168
- 17.** Cooperberg MR, Vickers AJ, Broering JM, et al. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer.* 2010 Nov 15;116(22):5226-34. PMID: 20690197
- 18.** Degroot JM, Brundage MD, Lam M, et al. Prostate cancer-specific survival differences in patients treated by radical prostatectomy versus curative radiotherapy. *Can Urol Assoc J.* 2013 May;7(5-6):E299-305. PMID:23766831
- 19.** Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA.* 2012 Apr 18;307(15):1611-20. PMID: 22511689
- 20.** Kim S, Shen S, Moore DF, et al. Late gastrointestinal toxicities following radiation therapy for prostate cancer. *Eur Urol.* 2011 Nov;60(5):908-16.
- 21.** Bekelman JE, Mitra N, Efstathiou J, et al. Outcomes after intensity-modulated versus conformal radiotherapy in older men with nonmetastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Nov 15;81(4):e325-34. PMID: 21498008