



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Cirugía citorreductora en pacientes con cáncer de próstata oligometastásico. Revisión sistemática de la literatura científica

J. Ruiz Aragón^a, E. Jiménez Varo^b, A.I. Ruiz Aragón^c, I. Revelo Cadena^d,
Á. Agüera Sánchez^d y M.E. Jiménez Romero^{d,*}

^a Microbiología Clínica, Laboratorios, Clínicos, Hospital de la Línea, Cádiz, España

^b Análisis Clínicos, Laboratorios Clínicos, Hospital de la Línea, Cádiz, España

^c Inspectora Salud pública, Campo de Gibraltar Oeste, Cádiz, España

^d Servicio de Urología, Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz, España

Recibido el 16 de marzo de 2022; aceptado el 5 de mayo de 2022

Disponible en Internet el 23 de junio de 2022

PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata;
Oligometastásico;
Prostatectomía
radical;
Citorreducción

Resumen

Introducción: La aparición de pruebas de imagen más específicas y sensibles, junto con el empleo cada vez más extendido de técnicas mínimamente invasivas, ha centrado el interés urológico sobre el cáncer de próstata oligometastásico. A pesar de esto, aún queda por determinar el manejo óptimo de esta patología.

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de la cirugía citorreductora en pacientes con cáncer de próstata oligometastásico.

Adquisición de la evidencia: Revisión sistemática de la literatura científica (01/01/2010-31/12/2021) en las bases de datos Medline, Embase, Cochrane Library, CINAHL, Scopus, Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y *ClinicalTrials.gov*. Los descriptores utilizados han sido *prostatectomy*, *prostatic neoplasm*, *radical prostatectomy*, y los términos de búsqueda libre *prostatectomy* y *oligometastasic prostate*. Los criterios de inclusión fueron estudios con pacientes con cáncer de próstata oligometastásico e intervenidos mediante prostatectomía radical citorreductora (CRP).

Síntesis de la evidencia: La revisión sistemática incluyó cuatro estudios observacionales, dos ensayos clínicos y dos series de casos, de calidad moderada. Los resultados observados sugieren un beneficio en cuanto a eficacia en aquellos pacientes oligometastásico sometidos a una cirugía de próstata citorreductora. Por otro lado, la mayoría de estos estudios revelan una reducción en el número de las complicaciones locales cuando se compara con los mejores tratamientos sistémicos.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miguelenfrenjimenez@gmail.com (M.E. Jiménez Romero).

<https://doi.org/10.1016/j.acuro.2022.05.002>

0210-4806/© 2022 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusiones: La cirugía citorreductora en este grupo de pacientes, es un procedimiento seguro que reduce las complicaciones locales, que ofrece resultados prometedores en cuanto a supervivencia. Hasta la fecha, la falta de ensayos prospectivos limita el papel de esta opción terapéutica a entornos experimentales.

© 2022 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Prostate cancer;
Oligometastatic;
Radical
prostatectomy;
Cytoreduction

Cytoreductive surgery in patients with oligometastatic prostate cancer. systematic review of the scientific literature

Abstract

Introduction: Interest in oligometastatic prostate cancer has spiked due to the emergence of new evidence regarding more specific and accurate imaging, and the wider use of minimally invasive techniques. Nevertheless, the optimal management of this pathology is yet to be determined.

Objective: Assess the efficacy and safety of cytoreductive surgery in patients suffering from oligometastatic prostate cancer.

Evidence gathering: Systematic review of the scientific literature (01/01/2010-31/12/2021) within the MedLine, Embase, Cochrane Library, Cinahl, Scopus, Spanish Healthcare Technology Assessment Agencies (AETS, Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) and Clinical-Trials.gov databases. The keywords used were *prostatectomy*, *prostatic neoplasm*, *radical prostatectomy*; the free search terms were *prostatectomy* and *oligometastatic prostate*. The inclusion criteria comprised studies on patients with oligometastatic prostate cancer who had been operated on using radical cytoreductive prostatectomy.

Evidence synthesis: The systematic review included 4 observational studies, 2 clinical trials, and 2 case series, of moderate quality. The results observed suggest that oligometastatic prostate cancer patients who had undergone cytoreductive prostate surgery obtained a benefit in terms of efficacy. Conversely, the majority of these studies showed a reduction in the number of localized complications, when compared to the best systemic treatments.

Conclusions: Cytoreductive surgery in this group of patients is a safe procedure that reduces the incidence of localized complications and that presents promising results with regard to survival rates. To date, the lack of prospective trials limits the use of this therapeutic option to experimental environments.

© 2022 AEU. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Aproximadamente el 20% de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata (CP) presentan metástasis al diagnóstico¹. El cáncer de próstata metastásico (CPm), se ha considerado durante mucho tiempo incurable, tratándose únicamente con terapias sistémicas².

El término oligometástasis fue descrito por primer por Hellman y Weichselbaum en el año 1995, como la situación clínica caracterizada por la presencia de un número limitado de metástasis, estadio intermedio entre la enfermedad localizada y la ampliamente diseminada³. Este término difiere del de micrometástasis, presencia de numerosas metástasis de pequeño tamaño. Aunque la definición varía de manera considerable en la literatura, la mayoría limitan el número de metástasis⁴. Así, podría definirse oligometastásico, como a la situación clínica caracterizada por la presencia de una a cinco metástasis de una neoplasia potencialmente controlable a nivel local con terapias ablativas⁵.

Los avances en las pruebas de imagen han llevado a un aumento relativo de los casos de enfermedad oligometastásica. La importancia de esta entidad radica en que

varios estudios han señalado que pacientes cuidadosamente seleccionados, podrían beneficiarse de la combinación de una terapia sistémica y local⁶. En este enfoque de terapia multimodal, se actúa contra todos los sitios de la enfermedad, incluido el tratamiento del tumor primario mediante prostatectomía radical (PR) o radioterapia (RT), lográndose intervalos libres de enfermedad sostenidos, con una mejoría en la supervivencia global (SG) y en la calidad de vida de los pacientes.

El objetivo de este trabajo ha sido evaluar la eficacia y seguridad de la cirugía citorreductora en pacientes con cáncer de próstata oligometastásico.

Adquisición de la evidencia

Se ha elaborado una revisión sistemática de la literatura científica, para evaluar la eficacia y la seguridad de la cirugía prostática en el CP oligometastásico, siguiendo los criterios PRISMA⁷.

Para la selección de estudios, se realizó una búsqueda inicial exploratoria dirigida a localizar revisiones sistemáticas, utilizando como términos de búsqueda *prostatectomy* y

oligometastatic prostate cancer. Posteriormente a la realización de esta búsqueda inicial, se desarrolló la búsqueda sistemática definitiva en las bases de datos electrónicas Medline, Embase, Cochrane Library, CINAHL, Scopus y bases de datos de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, así como en el registro de ensayos norteamericano *ClinicalTrials.gov*. También se efectuó una búsqueda manual en revistas especializadas de cáncer y urología.

La estrategia de búsqueda se confeccionó mediante la combinación de los siguientes descriptores (MeSH, Emtree): *prostatectomy, prostatic neoplasm, radical prostatectomy*, y los términos de búsqueda libre *prostatectomy* y *oligometastatic prostate*. No se realizó ninguna restricción de idioma. El periodo de búsqueda comprendió del 1 de enero de 2010 a 31 de diciembre de 2021.

Los criterios de inclusión fueron: ensayos clínicos y estudios observacionales que incluyeran pacientes adultos con CP oligometastático. La intervención consistía en el tratamiento mediante PR citorrreductora, frente a otra intervención o tratamiento alternativo. Los resultados a determinar fueron eficacia (eficacia clínica, curación, supervivencia) y seguridad (efectos adversos locales y sistémicos). Se excluyeron estudios en los que la intervención no fuese PR citorrreductora, estudios *in vitro* y estudios con animales de experimentación.

Las referencias seleccionadas fueron inicialmente analizadas por dos investigadores de forma individual (Jesús Ruiz Aragón y Enrique Jiménez Varo), mediante la lectura del título y el resumen. Si cumplían los criterios de inclusión, se localizaba el artículo completo y se valoraba de nuevo su inclusión de manera independiente. En caso de discordancia se consultó a un tercer investigador (Miguel Efrén Jiménez Romero). La calidad fue evaluada con la lista de comprobación STROBE para estudios observacionales⁸. La calidad de los ensayos clínicos se evaluó mediante el listado de comprobación CASPe⁹ y la escala de Jadad¹⁰.

Debido a la heterogeneidad de los estudios, tanto en el tipo de pacientes, de intervenciones que se comparaban, como en el diseño usado y en los resultados obtenidos, no pudo hacerse un metaanálisis. Se realizó una síntesis cualitativa de los resultados más relevantes, evaluando la calidad de los estudios para matizar las conclusiones.

Síntesis de la evidencia

La búsqueda sistemática, encaminada a localizar artículos originales, proporcionó un total de 574 referencias. Tras eliminar duplicados (234) y llevar a cabo la lectura de título y abstract, se seleccionaron 47 artículos que cumplían los criterios de inclusión para realizar la lectura a texto completo. Al aplicar nuevamente los criterios de inclusión, se seleccionaron finalmente cuatro estudios observacionales, dos ensayos clínicos y dos series de casos (fig. 1. Diagrama de flujo).

Características descriptivas de los estudios seleccionados

La tabla 1 recoge las principales características descriptivas de los estudios analizados. Los cuatro estudios observacionales¹¹⁻¹⁴, dos ensayos clínicos

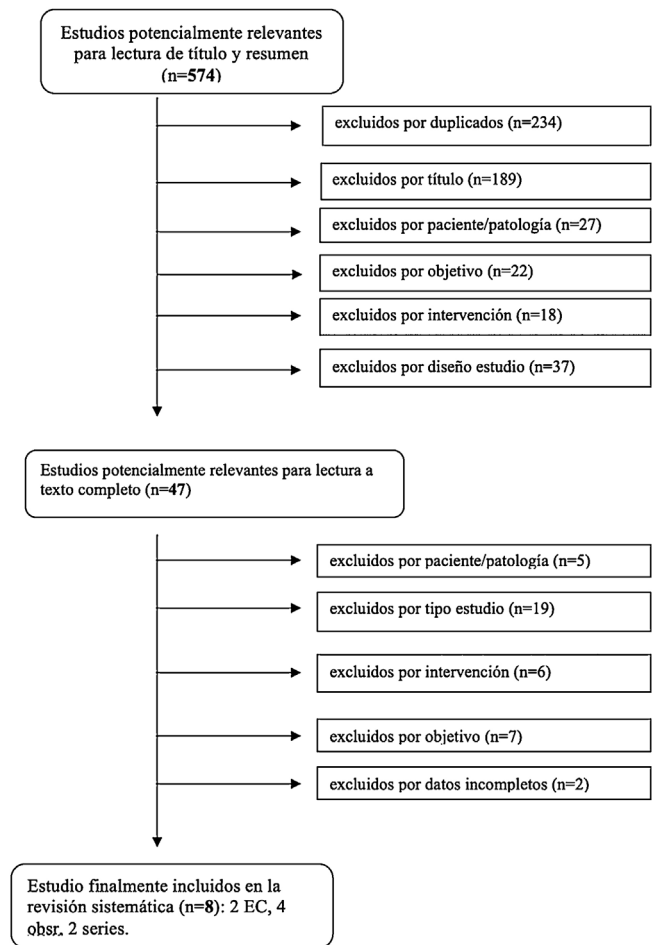


Figura 1 Diagrama de flujo de las referencias localizadas para inclusión en el estudio, según los criterios PRISMA (www.prisma-statement.org).

(cuasiexperimentales)^{15,16} y dos series de casos^{17,18}, englobaron un total de 1.075 pacientes adultos con CP oligometastático, con edades comprendidas entre 42 y 82 años. Estos estudios, han evaluado en este grupo de pacientes, los resultados oncológicos observados tras PR citorrreductora frente a la terapia de deprivación androgénica (TDA). Los ensayos clínicos analizados y las series de casos no presentaron grupo comparador. El seguimiento fue registrado en todos los estudios (13 a 108 meses). El nivel de antígeno prostático específico (PSA) (ng/mL) medido oscilaba entre <10 ng/mL y 1.438,8 ng/mL. La escala de puntuación de Gleason se usó para medir el grado de diferenciación del CP, categorizándose en ≤ 8 y ≥ 9 en todos los estudios excepto en uno¹⁵, en el que se categorizó en ≤ 7 (como grado bajo-medio) y ≥ 8 (como grado alto). En todos los estudios, el estadio clínico se ha estudiado y categorizado en $\leq cT2$ y $\geq cT3$, salvo en del Heidenreich et al.¹⁸, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en tres de ellos^{12,14,15}. Por otro lado, el estadio N (afectación de ganglios linfáticos regionales [pélvicos]), fue categorizado en N0 y N1 en cinco de los estudios analizados^{11,12,15-17}, encontrándose diferencias estadísticamente significativas únicamente en el estudio de Lan et al.¹².

El tratamiento neoadyuvante fue descrito en tres estudios^{11,16,18}, recibiendo este tratamiento todos los pacientes del grupo intervención del estudio de Jang et al.¹¹, y en el 37,5 y 71% de los pacientes de los estudios de Yuh et al.¹⁶ y Heidenreich et al.¹⁸, respectivamente. El trabajo de Lan et al.¹², evaluó a su vez la fosfatasa alcalina (FA), y la estratificación de la Evaluación de Riesgo de Cáncer de Próstata de Japón (J-CAPRA), encontrando diferencia significativa en la puntuación J-CAPRA entre los dos grupos, lo que implica un menor riesgo de progresión del grupo intervención. El estudio de Dall'Era et al.¹⁴, registró datos relacionados con raza/etnia, estado civil, residencia urbana/rural, nivel socioeconómico, tipo de seguro público/privado o puntuación de gravedad de la comorbilidad, encontrando diferencias en relación con el estado civil y tipo de seguro entre los grupos.

El estado funcional de los pacientes medido mediante la escala ECOG, y el número de metástasis presentes, fue medido por Sow et al.¹³, no encontrándose diferencias entre los dos grupos. El estudio de Poelaert et al.¹⁵, clasificó el grado tumoral mediante la medición del volumen metastásico y de las lesiones metastásicas, encontrando diferencias significativas entre los grupos. En la serie de Katelaris et al.¹⁷, se han registrado los sitios de metástasis, el tiempo desde el diagnóstico hasta la cirugía, el tratamiento con TDA preoperatorio, la presencia de síntomas locales y tipo de cirugía llevada a cabo.

Calidad metodológica de los estudios seleccionados

Los cuatro estudios observacionales analizados^{12–14,18} con el cuestionario STROBE (tabla 2), presentaron una calidad moderada, debido principalmente al sesgo de selección de pacientes, no definido por el grupo de Heidenreich et al.¹⁸. Todos los trabajos describieron tanto el contexto, las fechas de reclutamiento, los criterios de elegibilidad de los pacientes, como los objetivos. El seguimiento de los pacientes no se realizó en dos estudios^{12,13}. Las variables cuantitativas, se definieron en todos los estudios excepto en uno¹⁴. Ninguno estudio determinó el tamaño muestral. Ningún estudio notificó las medidas adoptadas para afrontar los posibles sesgos. Las variables de respuesta se definieron en todos los estudios. Todas las variables cuantitativas fueron tratadas excepto en uno¹⁴. Los métodos estadísticos utilizados se describen en todos los estudios, y en dos de ellos^{12,13} se realizó análisis de sensibilidad. Todos los trabajos muestran las características descriptivas iniciales de los pacientes y exponen las limitaciones.

La calidad de los dos ensayos clínicos incluidos (cuasiexperimentales)^{15,16} fue baja-moderada (la descripción de la calidad se detalla en la tabla 3). Ningunos de los dos estudios fue aleatorizado, ni se realizó enmascaramiento. El ensayo de Yuh et al.¹⁶ no tenía brazo comparador.

Las dos series de casos incluidas^{17,18} presentaron una calidad moderada, con un tamaño muestral pequeño y un

Tabla 1 Calidad de los estudios observacionales mediante cuestionario STROBE

Ítem	Jang et al. 2017	Dall'Era et al. 2018	Lan et al. 2019	Sow et al. 2019
1a	Sí	Sí	Sí	Sí
1b	Sí	Sí	Sí	Sí
2	Sí	Sí	Sí	No
3	Sí	Sí	Sí	Sí
4	Sí	Sí	Sí	Sí
5	Sí	Sí	No	No
6a	Sí	Sí	No	Sí
6b	Sí	Sí	Sí	Sí
7	No	Sí	No	No
8	Sí	Sí	Sí	No
9	No	No	No	No
10	No	No	No	No
11	Sí	No	Sí	Sí
12a	No	No	Sí	No
12b	No	No	Sí	Sí
12c	No	No	No	No
12d	NA	No	No	No
12e	No	No	Sí	Sí
13a	No	No	No	No
13b	No	No	No	No
13c	No	No	No	No
14a	Sí	Sí	Sí	Sí
14b	Sí	Sí	Sí	NA
14c	Sí	Sí	Sí	Sí
15	Sí	Sí	Sí	Sí
16a	No	Sí	Sí	Sí
16b	Sí	Sí	Sí	NA

Tabla 1 (continuación)

Ítem	Jang et al. 2017	Dall’Era et al. 2018	Lan et al. 2019	Sow et al.2019
16c	No	No	Sí	No
17	Sí	Sí	Sí	Sí
18	Sí	Sí	No	Sí
19	Sí	Sí	Sí	Sí
20	Sí	Sí	No	Sí
21	Sí	No	No	No
22	No	No	No	No

1) (a) Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual (b) Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado. 2) Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica. 3) Indique los objetivos específicos, incluyendo cualquier hipótesis preespecificada. 4) Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio. 5) Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluyendo los periodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos. 6) (a) Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Indique las razones para la elección de casos y controles. Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad, y las fuentes y los métodos de selección de los participantes. (b) Estudios de cohortes: en los estudios pareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición. Estudios de casos y controles: en los estudios pareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso. 7) Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos. 8) Para cada variable de interés, indique las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida. 9) Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar posibles fuentes de sesgo. 10) Explique cómo se determinó el tamaño muestral. 11) Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué. 12) (a) Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión. (b) Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones. (c) Explique el tratamiento de los datos ausentes (*missing data*). (d) Estudios de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento. Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se parearon casos y controles Estudios transversales: si procede, especifique como se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo. (e) Describa los análisis de sensibilidad. 13) (a) Indique el número de participantes en cada fase del estudio; p. ej., número de participantes elegibles, analizados para ser incluidos, confirmados elegibles, incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados. (b) Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase. (c) Considere el uso de un diagrama de flujo. 14) (a) Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión. (b) Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés. (c) Estudios de cohortes: resuma el periodo de seguimiento (p. ej., promedio y total. 15) Estudios de cohortes: indique el número de eventos resultado o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo. Estudios de casos y controles: indique el número de participantes en cada categoría de exposición o bien proporcione medidas resumen de exposición. Estudios transversales: indique el número de eventos resultado o bien proporcione medidas resumen. 16) (a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por lo que se ajusta y las razones para incluirlos. (b) Si categorizan variables continuas, describa los límites de los intervalos. (c) Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un periodo de tiempo relevante. 17) Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad). 18) Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio.19) Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo. 20) Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes. 21) Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa). 22) Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio, y si procede, del estudio previo en que se basa su artículo.

Tabla 2 Calidad de los ensayos clínicos incluidos (CASPe y Jadad)

Artículo	Validez de la intervención						Resultados		Aplicación			Escala Jadad
	Definición pre-gunta	Aleatorización pacientes	Seguimiento pacientes	Enmascaramiento	Grupos similares	Tratamiento igual grupos	Magnitud intervención	Estimación efecto	Aplicación resultados	Importancia clínica	Beneficio costes	
Poelaert et al.	Sí	No	Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	2
Yuh et al.	Sí	No	Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	2

Tabla 3 Principales características de los estudios incluidos

Autor Año	Tipo estudio	Origen Años estudio	Intervención comparación	N	Edad	Seguimiento medio (meses)	PSA medio ng/mL	Gleason n (%)		Etapa clínica T		Estadio N		Otros
								≤ 8:	≥ 9:	≤ cT2	> cT3	cN0	cN1	
Jang et al. 2018	Observacional	Korea 2005-2015	CRP	38	65	40	39,0	26 (69)	12 (32)	5	33	21	17	Tratamiento neoadyuvante
Dall'Era et al. 2018	Observacional	California 2004-2013	TDA	41	71	40	50,0	24 (59)	17 (42)	2	39	15	26	Raza/etnia Estado civil, Residencia urbana/rural Nivel socioeco- nómico Tipo de seguro Comorbili- dades
			Loc: RP+RT TDA	272 198 74	ND	108	< 10: 98 (37,0) > 10: 165 (63,0)	≤ 7: 164 (59,6) ≥ 8:102 (40,4)	22	250	ND	ND	ND	
Lan et al. 2019	Observacional	China 2005-2016	CRP+TDA	35	67,83 ± 7,19	36,86±16,55	90,4 ± 152,8	26 (77,2)	8 (22,8)	24	8	25	7	Parámetros bioquímicos J-CAPRA
			TDA	76	71,17 ± 7,73	39,21±20,62	502,9 ± 806	27 (35,5)	48 (63,1)	14	32	24	23	
Sow et al. 2019	Observacional	Senegal 2015-2017	RP+TDA	45	71,4	24	824,2	7 (4 + 3)	ND	21	34	ND	ND	Metástasis ECOG <i>status</i>
			TDA	57	70,8	14	1438,8	7 (4 + 3)	ND	18	29	ND	ND	
Poelaert et al. 2017	Ensayo Clínico	Bélgica 2014-2017	CRP+TDA	17	64 ± 8	13 ± 8	16 (4,6-75)	ND	ND	8	9	5	12	Clasificación del grupo de grado tumoral Tratamiento neoadyuvante
			TDA	29	72 ± 10	16 ± 10	156 (5,2-3092)	ND	ND	3	26	4	22	
Yuh et al. 2018	Ensayo Clínico	Asia y Estados Unidos 2015-2017	RP	32	64,0	7,15	75,5 (5-418)	18 (58,1)	13 (41,9)	19 (59,3)	13 (40,6)	12	20	
Katelaris et al. 2016	Serie de casos	Australia 2012-2014	CRP	6	63,83	18	42,13	3	3	3	2	1	3	Tiempo desde el diagnóstico a cirugía TDA preoperatorio Síntomas locales Tratamiento neoadyuvante
			NC											
Heidenreich et al. 2018	Serie de casos	Alemania, Australia, Austria, USA	CRP NC	113	61 (42–69)	53,6 (13–96)	66,8 (2,5–390)	64	49	ND	ND	ND	ND	

TDA: Terapia de privación androgénica; CRP: Prostatectomía radical citorreductora; J-CAPRA: Evaluación de Riesgo de Cáncer de Próstata de Japón; Loc: Local; Met: Metástasis; NC: No comparativo; RP: Prostatectomía radical; RT: Radioterapia.

Tabla 4 Principales resultados de los estudios incluidos

Autor/año	N	PSA nadir ng/mL	Supervivencia libre de progresión clínica, meses	Supervivencia cáncer específica	Progresión	Promedio de supervivencia
Jang et al. 2018	I:38	ND	75 p = 0,008	No alcanzado	19 (50,0%)	ND
		ND	28	40 meses	26 (63,4%)	ND
Dall'Era et al. 2018	C:41 Loc I:198 C:74	ND	ND	89 ± 3,4/78 ± 4,8	ND	71 ± 4,8/43 ± 5,3 37 ± 5,8
		ND	ND	67 ± 6,4 p < 0,001	ND	p < 0,001 17 ± 4,1
	Met I: 92 C:222			27 ± 5,3 24 ± 3,7		14 ± 2,5 p = 0,002
Lan et al. 2019	I:35	6,77 ± 17,90 (n = 22) p = 0,196	35 (18-59) p = 0,118	90,8% 3 años 63,6% 5 años	ND	ND
	C:76	1,67 ± 6,10 (n = 66)	21 (10-49)	87,9% 3 años 74,9% 5 años	ND	ND
Sow et al. 2019	I:45	16,8 ± 1,6 (0,01-193,5) p = 0,025	43 meses p = 0,025	ND	25 (24,5%)	14 meses p = 0,003
	C:57	110,7 ± 17,9 (0,01-1379)	20 meses	ND	36 (35,3%)	24 meses
Poelaert et al. 2017	I:17	ND	ND	100% (2 años)	ND	100% (2 años)
		ND	14 (2-26)	55 ± 13 (2 años)	ND	61 ± 13 (2 años)
	C:29					
Yuh et al. 2018	I:32	19 (67,9%) ≤	ND	ND	ND	ND
	NC	0,2				
Katellaris et al. 2016	I:6	83,3% ≤ 1,23	ND	ND	ND	
	NC					
Heidenreich et al. 2018	I:113	ND	72,3 (8-96)	89,3% (3 años)	ND	87,6% (3 años)
	NC			80,5% (5 años)		79,6% (5 años)

I: Intervención; C: Comparación; Loc: Cáncer local; Met: Metástasis; NC: No comparativo; ND: No disponible.

seguimiento inferior al resto de estudios. La serie de Heidenreich et al.¹⁸ no describe el periodo de seguimiento y le faltan muchas características basales de los pacientes.

En general, los resultados descritos en todos los estudios no muestran homogeneidad entre ellos, por lo que no pudo realizarse síntesis cuantitativa ni posterior metaanálisis.

Principales resultados de los estudios incluidos

Los principales resultados de los estudios incluidos se localizan en la [tabla 4](#). El PSA nadir (ng/mL) fue determinado en cuatro estudios^{12,13,16,17}, siendo únicamente menor en el grupo intervención con respecto al comparador en el estudio de Sow et al.¹³ (p = 0,025). Todos los estudios excepto dos^{14,17}, registraron la supervivencia libre de progresión (SLP), siendo esta superior en el grupo intervención con respecto al comparador, obteniendo diferencias estadísticamente significativas (p<0,005) en los estudios de Jan et al. y Sow et al.^{11,13}. A su vez, en el estudio de Lan et al.¹², se observó una diferencia absoluta de 14 meses

en la mediana de la SLP entre los grupos intervención y comparación, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0,118). La supervivencia cáncer específica (SCE), fue descrita en todos los estudios excepto en tres^{13,16,17}, siendo superior el porcentaje para el grupo intervención con respecto al grupo comparación en todos los casos durante los tres primeros años. La SG se determinó en cuatro trabajos^{13-15,18}, siendo superior en el grupo intervención. La supervivencia libre de recaída bioquímica (SLRB) fue registrada en los trabajos de Lan et al. y Heidenreich et al.^{12,18}. En el estudio de Lan et al.¹² no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos intervención y comparación, ni en el número de eventos ni en el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la recaída de PSA. Sin embargo, en el estudio de Heidenreich et al.¹⁸, el tiempo hasta la progresión de PSA se correlacionó significativamente con el valor de PSA preoperatorio. Los pacientes con PSA preoperatorio menor de 1,0 ng/mL después de la TDA neoadyuvante, mantuvieron en rangos normales los niveles de PSA, mientras que la tasa de recaída del PSA fue 53,9% y 47% en los pacientes con PSA de

1-4 ng/mL y >4 ng/mL, respectivamente ($p < 0,001$). Al evaluar la mediana del PSA preoperatorio, se observó que la SLRB fue del 78% para los hombres con PSA de 8,0 ng/mL, en comparación con el 32% para los hombres con PSA >8,0 ng/mL ($p = 0,002$).

El trabajo de Jang et al.¹¹ describió las complicaciones urinarias que requirieron intervención (percutánea o quirúrgica) en cada grupo de tratamiento. En el grupo de intervención, no hubo complicaciones del tracto urinario atribuibles a la progresión de la enfermedad. Sin embargo, el 26,8% de los pacientes del grupo comparación requirieron intervenciones secundarias a la progresión de la enfermedad. Tres meses después de iniciado el tratamiento en el estudio de Poelaert et al.¹⁵, 12 (70,6%) pacientes del grupo intervención y 13 (44,8%) pacientes del grupo comparador, eran continentes y no tenían síntomas locales ($p = 0,014$). Por otro lado, en el grupo intervención cinco pacientes (29,4%) sufrieron incontinencia urinaria de esfuerzo, mientras que dos (6,9%) del grupo comparación, refirieron incontinencia de urgencia. Únicamente en el 37,9% y en el 6,8% de los pacientes del grupo de comparación, se observó sintomatología miccional obstructiva y obstrucción ureteral, respectivamente. En el estudio de Yuh et al.¹⁶, se detectaron 10 complicaciones perioperatorias dentro de los 90 días posteriores a la cirugía, incluyendo dos (6,25%) complicaciones mayores (dolor abdominal severo, fuga anastomótica, íleo paralítico, anemia y/o trombosis venosa profunda). Asimismo describieron el riesgo de presentar complicaciones asociadas al tratamiento neoadyuvante, encontrando que las tasas de estas entre los pacientes fueron mayores cuando se compara con aquellos que no recibieron dicho tratamiento (41,7 vs. 29,4%, respectivamente), sin presentar diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,22$). La cirugía citorreductora se asoció con una disminución significativa de la función sexual de los pacientes sometidos a esta intervención. La puntuación media de salud sexual para hombres disminuyó de 11,5 antes de la operación a 4,7 después de la cirugía ($p = 0,0018$).

Análisis de subgrupos

En el análisis de subgrupos realizado en el estudio de Jang et al.¹¹, con respecto al sistema de puntuación Gleason ≥ 9 (HR: 2.548; IC 95%: 1.362-4.767; $p = 0,003$) y CRP (HR: 0,388, IC 95%: 0,206-0,731; $p = 0,003$), se observa que actúa como factor pronóstico independiente para la SLP clínica. El análisis de subgrupos realizado por Lan et al.¹², con respecto al sistema de puntuación Gleason 6-7, PSA inicial 0-100 ng/mL, estadio clínico de tumor T2-3 o estadio N0, no reveló asociación con una mayor SLP clínica para los pacientes en subgrupos pre-especificados. En el análisis de subgrupos de Dall'era et al.¹⁴, la SCE de los pacientes con enfermedad localmente avanzada, varió independientemente según raza, región de registro, residencia urbana/rural, puntuación de Gleason y tratamiento. La puntuación de Gleason era el mayor predictor de mortalidad. Los pacientes con un valor de Gleason alto (8-10), presentaron casi 12 veces más probabilidades de morir de CP en comparación con aquellos con una puntuación de Gleason entre 2 y 6 (HR: 11,62, IC 95%: 2,12-63,64). Por otro lado, los que recibieron tratamiento conservador, tenían cuatro veces más probabilidades

de morir de CP que los tratados con cirugía (HR: 4,18; IC 95%: 1,44-12,14). Para el CP metastásico, únicamente el estado civil no casado (HR: 1,55; IC 95%: 1,03-2,31) y la puntuación de Gleason ≥ 7 se relacionó independientemente con la SCE.

Conclusiones

Esta revisión sintetiza y evalúa ocho estudios sobre pacientes con CaP oligometastásico sometidos a cirugía citorreductora. Los principales resultados obtenidos en nuestro análisis revelan que esta opción de tratamiento, que está siendo investigada activamente, es un procedimiento seguro y factible, que ofrece resultados aceptables en términos de supervivencia, pero siempre dentro de un contexto de tratamiento multimodal.

En estos momentos, el tratamiento estándar de la enfermedad prostática oligometastásica siendo la terapia sistémica. Pero el progresivo conocimiento de esta, esta originando nuevos modelos de actuación en el CPm, con un enfoque multimodal que combine terapia sistémica con cirugía y/o RT en todos los sitios donde se detecte enfermedad metastásica¹⁹. En la actualidad, los únicos datos con evidencia científica con relación a ello corresponden al estudio STAMPEDE, brazo H²⁰, donde se destaca el beneficio en términos de supervivencia de tratar el tumor primario añadiendo RT a la próstata en pacientes de bajo volumen tumoral metastásico, circunstancia que quedó confirmada en un reciente metanálisis²¹.

Actualmente existen varios ensayos clínicos en curso que arrojarán información sobre el papel de la cirugía citorreductora en el CaP oligometastásico²². De momento, Bruycker et al.²³ informan que este procedimiento es viable y podría mejorar los resultados oncológicos, con mejores tasas de complicaciones locales cuando se compara con la mejor terapia sistémica. A pesar de ello, los diferentes estudios prospectivos no han podido asegurar esto, por lo que serán necesarios ensayos controlados aleatorios que confirmen un beneficio de supervivencia superior.

A la espera de los resultados de varios estudios que evalúan el beneficio de la RT y la PR citorreductora frente a tratamientos sistémicos²⁴, aconsejamos ofrecer la cirugía citorreductora a pacientes muy seleccionados en centros con cirujanos con amplia experiencia, y siempre tras una decisión multidisciplinar.

Esta revisión sistemática ha presentado una serie de limitaciones, como el número reducido de estudios localizados que respondían a la pregunta de investigación inicial, que han sido estudios heterogéneos, y en general de moderada calidad. Las referencias fueron identificadas mediante búsquedas bibliográficas de la literatura científica publicada, descartando literatura gris y estudios «ongoing» por lo que no se puede descartar un sesgo de publicación, que se ha tratado de minimizar al no restringir la búsqueda por idiomas. En general, los estudios que evalúan una intervención sanitaria, este tipo de sesgo de publicación tiende a sustituir los resultados en relación con los efectos de la intervención acontecida. No se localizaron ensayos clínicos aleatorizados, máximo exponente de estudios de calidad, ni otros estudios de alta calidad que permitiesen establecer claras evidencias científicas sobre las intervenciones evaluadas. En los estudios incluidos en esta revisión los principales sesgos pueden

atribuirse a la heterogeneidad de estos trabajos, debido a la selección de pacientes, las intervenciones realizadas y los comparadores diversos en aquellos estudios con grupos de control. Por todo lo indicado, las conclusiones se deben interpretar con precaución pues los resultados de los artículos incluidos en esta revisión presentan limitada fuerza de la evidencia científica.

En general, se pone de manifiesto la necesidad de resultados basados en estudios de mayor calidad (ensayos clínicos aleatorizados) y con un número suficiente de pacientes sobre estas intervenciones, ya que son escasos los que abordan este tipo de cirugía. También es destacable, la necesidad de una homogénea selección de pacientes para la pertinente síntesis de resultados, con una adecuada descripción de estos al inicio del estudio, del estadio del tumor y la precisa homogenización de variables de resultados, para poder matizar conclusiones.

Sería recomendable, como perspectivas futuras, la elaboración de estudios de calidad que comparasen la cirugía citorrreductiva frente a otras intervenciones en este grupo de pacientes, para discernir si esta intervención puede mejorar los resultados oncológicos sin un incremento de efectos adversos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394–424.
- Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA.* 2005;294:238–44.
- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995;13:8–10.
- Foster CC, Weichselbaum RR, Pitroda SP. Oligometastatic prostate cancer: Reality or figment of imagination? *Cancer.* 2019;125:340–52.
- Ost P, Jereczek-Fossa BA, As NV, Zilli T, Muacevic A, Olivier K, et al. Progression-free Survival Following Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Treatment-naive Recurrence: A Multi-institutional Analysis. *Eur Urol.* 2016;69:9–12.
- Rao A, Vapiwala N, Schaeffer EM, Ryan CJ. Oligometastatic Prostate Cancer: A Shrinking Subset or an Opportunity for Cure? *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019;39:309–20.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009 Jul 21;339:b2535.
- Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Iniciativa STROBE. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit.* 2008;22:144–50.
- Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura. Aliante: CASPe España, Coordinación General. 2005. [consultado 15 Nov 2021]. Disponible en: https://www.redcaspe.org/system/tdf/materiales/plantilla_ensayo_clinico_v1_0.pdf
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary. *Control Clin Trials.* 1996;17:1–12.
- Jang WS, Kim MS, Jeong MS, Chang KD, Cho KS, Ham WS, et al. Does robot-assisted radical prostatectomy benefit patients with prostate cancer and bone oligometastases? *BJU Int.* 2018;121:225–31.
- Lan T, Chen Y, Su Q, Ye J. Oncological Outcome of Cytoreductive Radical Prostatectomy in Prostate Cancer Patients With Bone Oligometastases. *Urology.* 2019;131:166–75.
- Sow Y, Sow O, Fall B, Sine B, Sarr A, Ondo CZ, et al. Impact of tumor cytorreduction in metastatic prostate cancer. *Res Rep Urol.* 2019;11:137–42.
- Dall'Era MA, Lo MJ, Chen J, Cress R, Hamilton AS. Nine-Year Prostate Cancer Survival Differences Between Aggressive Versus Conservative Therapy in Men With Advanced and Metastatic Prostate Cancer. *Cancer.* 2018;124:1921–8.
- Poelaert F, Verbaeys C, Rappe B, Kimpe B, Billiet I, Plancke H, et al. Cytoreductive Prostatectomy for Metastatic Prostate Cancer: First Lessons Learned From the Multicentric Prospective Local Treatment of Metastatic Prostate Cancer (LoMP) Trial. *Urology.* 2017;106:146–52.
- Yuh BE, Kwon YS, Shinder BM, Singer EA, Jang TL, Kim S, et al. Results of Phase 1 study on cytorreductive radical prostatectomy in men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *Prostate Int.* 2019;7:102–7.
- Katellaris N, Murphy D, Lawrentschuk N, Katellaris A, Moon D. Cytoreductive surgery for men with metastatic prostate cancer. *Prostate Int.* 2016;4:103–6.
- Heidenreich A, Fossati N, Pfister D, Suardi N, Montorsi F, Shariat S, et al. Cytoreductive Radical Prostatectomy in Men with Prostate Cancer and Skeletal Metastases. *Eur Urol Oncol.* 2018;1:46–53.
- Jenjitrant P, Touijer KA. Role of surgery in oligometastatic prostate cancer. *Prostate Int.* 2019;7:125–30.
- Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392(10162):2353–66.
- Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Rydzewska LH, Vale CL, et al., STOPCAP M1 Radiotherapy Collaborators. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Metaanalysis. *Eur Urol.* 2019;76:115–24.
- Albisinni S, Aoun F, Diamand R, Al-Hajj Obeid W, Porpiglia F, Roumeguère T, et al. Cytoreductive prostatectomy: what is the evidence? A systematic review. *Minerva Urol Nefrol.* 2019;71:1–8.
- De Bruycker A, Tran PT, Achtman AH, Ost P. GAP6 consortium. Clinical perspectives from ongoing trials in oligometastatic or oligorecurrent prostate cancer: an analysis of clinical trials registries. *World J Urol.* 2021;39:317–26.
- Mahjoub S, Heidenreich A. Oligometastatic prostate cancer: definition and the role of local and systemic therapy: a narrative review. *Transl Androl Urol.* 2021;10:3167–75.