

Comparación entre vigilancia y radioterapia adyuvante o de salvamento después de una prostatectomía radical para cáncer de próstata (CaP) pT3 o con márgenes positivos

Francisco Rodríguez-Covarrubias*, Mariano Sotomayor-de-Zavaleta, Ricardo Castillejos-Molina, Fernando Gabilondo-Navarro y Guillermo Feria-Bernal

Departamento de Urología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.

Resumen

Objetivo: Evaluar la evolución del cáncer de próstata (CaP) con alto riesgo de progresión tratado inicialmente con prostatectomía radical (PR) y comparar el resultado de la vigilancia, la radioterapia adyuvante (RTa) y la de salvamento (RTs). **Métodos:** Estudio retrospectivo de la base de datos de 390 pacientes con CaP operados de PR en nuestro instituto de febrero de 1988 a diciembre de 2012. Se incluyeron sólo aquellos con estadio pT3 o superior y/o márgenes quirúrgicos positivos (MQP). Se dividieron en tres grupos: los pacientes del grupo 1 fueron vigilados después de PR; los del grupo 2 recibieron RTa y los del grupo 3, RTs. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar la supervivencia cáncer específica (SCE). **Resultados:** Fueron analizados 156 pacientes. La edad promedio fue de 63.8 ± 6.9 años (45-79) y el tiempo de seguimiento, de 58 ± 45 meses. Setenta y un pacientes (45.5%) tuvieron márgenes positivos, 40 (25.6%) estuvieron en estadio pT3 o mayor y 45 (28.8%) tuvieron ambas características. El grupo 1 incluyó 91 pacientes; el grupo 2, 43, y el grupo 3, 22. El antígeno prostático específico (APE) inicial fue de 12.8 ng/ml en el grupo 1, de 14.9 ng/ml en el grupo 2 y de 14.5 ng/ml en el grupo 3 ($p = 0.07$). El primer APE postoperatorio fue menor en el grupo 1 (0.27 ng/ml) que en los grupos 2 y 3 (0.87 y 0.50 ng/ml; $p = 0.007$). Siete pacientes fallecieron por CaP: tres en el grupo 1, tres en el grupo 2 y uno en el grupo 3 ($p = 0.6$). La SCE a los 5 y los 10 años en el grupo 1 fue del 100 y el 89%; en el grupo 2, del 95 y el 80%, y en el grupo 3, del 94 y el 94% ($p = 0.71$). **Conclusión:** Nuestros resultados demuestran retrospectivamente que la vigilancia, la RTa y la RTs son equivalentes para el control del CaP a mediano plazo después de PR.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata. Prostatectomía. México. Análisis de supervivencia.

Abstract

Objective: To assess the mid-term evolution of high-risk prostate cancer (PCa) initially treated with radical prostatectomy (RP) and to compare the role of surveillance and postoperative radiotherapy, either adjuvant (aRT) or salvage (sRT). **Methods:** Retrospective study of 390 patients with PCa treated with RP at our institution from February 1988 to December 2012. Those in stage pT3 or higher and/or with positive surgical margins (PSM) were included. They were divided in three groups: group 1, undergoing surveillance after RP; group 2 receiving aRT; and group 3 receiving sRT. Cancer-specific survival (CSS) was estimated using the Kaplan-Meier method. **Results:** 156 patients were analyzed. Mean age was 63.8 ± 6.9 years (45-79). Mean follow-up was 58 ± 45 months; 71 (45.5%) had PSM, 40 (25.6%) were in stage pT3 or higher, and 45 (28.8%) had both features. Group 1 included 91 patients, group 2, 43 and group 3, 22. Initial prostate-specific antigen (PSA) was 12.8 ng/ml in group 1, 14.9 ng/ml in group 2, and 14.5 ng/ml in group 3 ($p = 0.07$). First postoperative PSA was 0.27, 0.87, and 0.50 ng/ml in group 1, 2 and 3, respectively ($p = 0.007$).

Correspondencia:

*Francisco Rodríguez-Covarrubias
Departamento de Urología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga, 15
Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14000, México, D.F.
E-mail: francisco.rodriguezc@quetzal.innsz.mx

Fecha de recepción: 21-10-2013
Fecha de aceptación: 16-01-2014

Seven men died of PCa: three in group 1, three in group 2, and one in group 3 ($p = 0.6$). The CSS at five and 10 years was 100 and 89% for group 1, 95 and 80% for group 2, and 94 and 94% for group 3 ($p = 0.71$). Conclusion: Our results retrospectively show that surveillance, aRT and sRT are equivalent for the mid-term control of PCa after RP. (Gac Med Mex. 2014;150 Suppl 2:140-4)

Corresponding author: Francisco Rodríguez-Covarrubias, francisco.rodriguezc@quetzal.innsz.mx

KEY WORDS: Prostate cancer. Prostatectomy. Mexico. Survival analysis.

Introducción

El CaP sigue siendo la neoplasia maligna más frecuente en hombres en México¹. A pesar de que el escrutinio podría permitir la detección de la enfermedad en etapas tempranas², un número considerable de pacientes tendrá el riesgo de recurrencia y muerte. Aunque la PR es la modalidad estándar para el manejo de esta enfermedad cuando se encuentra confinada a la glándula, hasta un 30% de los pacientes experimentará recurrencia bioquímica (RB) después de transcurridos 10 años de la cirugía³. Este riesgo alcanza el 50% en aquellos pacientes que presentan factores adversos en el momento del diagnóstico y que son tratados únicamente con cirugía⁴. Entre los factores más reconocidos que pueden modificar el pronóstico y la evolución a largo plazo se encuentran el estadio patológico, la escala de Gleason, el APE y los MQP^{5,6}.

Estudios recientes demuestran que, en comparación con la vigilancia postoperatoria, la RTa disminuye la mortalidad por CaP en pacientes con MQP o enfermedad en estadio pT3⁷⁻⁹. Sin embargo, no todos los pacientes con estas características histopatológicas tendrán recurrencia clínicamente demostrable¹⁰, por lo que ofrecer RTa de manera sistemática implicaría el riesgo de «sobrertratar» a aquellos con menos riesgo de recaída. En este sentido, una estrategia alternativa consiste en ofrecer radioterapia en el momento de la RB, y es conocida como de salvamento (RTs). Hasta el momento, el único estudio diseñado para comparar la efectividad entre RTa y RTs se encuentra en fase de reclutamiento¹¹, por lo que la información derivada de estudios prospectivos para responder estos interrogantes es escasa.

Por ello decidimos analizar, de manera retrospectiva, la evolución oncológica a mediano plazo de una serie de pacientes con CaP con alto riesgo de recurrencia tratados inicialmente con PR y evaluar el impacto que tiene la vigilancia en comparación con cualquiera de las dos modalidades de radioterapia (RTa vs RTs).

Materiales y métodos

Analizamos de manera retrospectiva la base de datos de pacientes con CaP tratados con PR de febrero de 1988 a diciembre de 2012. Todos los casos fueron operados y manejados desde el inicio en nuestro instituto. En este análisis sólo fueron incluidos los que tuvieron un seguimiento mínimo de tres meses y estadio patológico T3 (pT3) o mayor y/o MQP, ya que éste es el tipo de pacientes que puede requerir tratamiento adicional. Aquellos con enfermedad confinada a la próstata (estadio pT2 con márgenes negativos), invasión ganglionar, metástasis a distancia e información clínica incompleta (variables clínicas, histopatológicas o tiempo de seguimiento) fueron excluidos del análisis.

Los pacientes fueron clasificados en tres grupos: el grupo 1 incluyó a los que sólo fueron vigilados; el grupo 2, a los que recibieron RTa, y el grupo 3, a los que recibieron RTs. La decisión sobre el tratamiento posterior a la cirugía se tomó en base a la opinión conjunta del paciente, el urólogo tratante y el oncólogo. Las variables analizadas fueron el APE pre y postoperatorio (tomado un mes después de la PR), la escala de Gleason, el estadio patológico (sistema TNM 2009¹²) y los márgenes quirúrgicos.

Se usaron las pruebas de Kruskall-Wallis y chi cuadrada para comparar promedios y proporciones, respectivamente. Se estimó la SCE de forma actuarial mediante el método de Kaplan-Meier y los resultados comparados con la prueba de Mantel-Cox. La SCE fue calculada desde el momento de la cirugía hasta la muerte ocasionada por CaP. Un valor de $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo. Todas las pruebas se llevaron a cabo con StatView para Windows (Cary, NC, EE.UU.).

Resultados

Durante el periodo de estudio, en nuestro instituto fueron tratados quirúrgicamente 390 pacientes con

Tabla 1. Características preoperatorias e histopatológicas de 156 pacientes

	Grupo 1 (n = 91)	Grupo 2 (n = 43)	Grupo 3 (n = 22)	Valor de p
Edad (años)	65 ± 6.6	62 ± 6.1	61.7 ± 8.3	0.02
APE inicial (ng/ml)	12.8 ± 12.7	14.9 ± 10.1	14.5 ± 15.1	0.07
Estadio patológico				0.08
pT2	46 (51%)	13 (30%)	12 (55%)	
pT3a	20 (22%)	15 (35%)	2 (9%)	
pT3b	25 (27%)	15 (35%)	8 (36%)	
Suma de Gleason				0.06
≤ 6	32 (35%)	7 (16%)	5 (23%)	
7	39 (43%)	17 (40%)	10 (45%)	
≥ 8	20 (22%)	19 (44%)	7 (32%)	

Tabla 2. Características postoperatorias de 156 pacientes

	Grupo 1 (n = 91)	Grupo 2 (n = 43)	Grupo 3 (n = 22)	Valor de p
APE postoperatorio (ng/ml)	0.28 ± 1.1	0.87 ± 1.8	0.5 ± 1.1	0.007
RT meses después	–	5.1 ± 5.2	24.9 ± 13.8	< 0.001
Número de muertes	7 (7.7%)	5 (11.6%)	1 (4.5%)	0.58
Número de muertes por CaP	3 (3.3%)	3 (7.0%)	1 (4.5%)	0.63

CaP no metastásico. De éstos, 156 con estadio pT3 o mayor y/o MQP presentaron una información completa y fueron incluidos en el análisis. La edad promedio fue de 63.8 ± 6.9 años (45-79) y el tiempo promedio de seguimiento, de 58 ± 45 meses (3-194 meses). Setenta y un pacientes (45.5%) tuvieron márgenes positivos, 40 (25.6%) estuvieron en estadio pT3 o mayor y 45 (28.8%) tuvieron ambas características. El grupo 1 incluyó a 91 individuos, el grupo 2, a 43 y el grupo 3, a 22.

Las características preoperatorias e histopatológicas se detallan en la tabla 1. Los pacientes del grupo 1 tuvieron mayor edad en el momento del diagnóstico ($p = 0.02$). En este grupo hubo una tendencia a tener un APE inicial más bajo ($p = 0.07$) y menor suma de Gleason en la pieza de PR ($p = 0.06$), sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa. Tampoco hubo diferencia en la distribución de acuerdo con el estadio patológico ($p = 0.08$).

Algunas de las características postoperatorias se muestran en la tabla 2. Como era esperable, los pacientes del grupo 1 tuvieron un menor APE postoperatorio ($p = 0.007$). En total, 13 (8.3%) pacientes

fallecieron, 7 (4.5%) a causa del CaP. Cabe destacar que no hubo diferencia en el número global de muertes ($p = 0.58$), ni en el de muertes por CaP ($p = 0.63$), entre los tres grupos.

La SCE a los 5 y los 10 años para toda la cohorte fue del 98 y el 88%, respectivamente. Para el grupo 1 fue del 100 y el 89%; para el grupo 2, del 95 y el 80%, y para el grupo 3, del 94 y el 94%, respectivamente ($p = 0.71$) (Fig. 1).

Discusión

El manejo que debe recomendarse de un paciente con CaP localmente avanzado tratado inicialmente con PR continúa siendo motivo de debate, ya que hasta el 50% puede experimentar RB⁴; aunque ésta antecede universalmente al desarrollo de metástasis y a la muerte por cáncer, no todos los hombres que la experimentan tendrán recurrencia clínicamente demostrable¹³. No obstante, la información derivada de tres ensayos clínicos controlados parece sugerir que este tipo de pacientes podría tener mejor evolución al recibir radioterapia externa adyuvante en comparación con

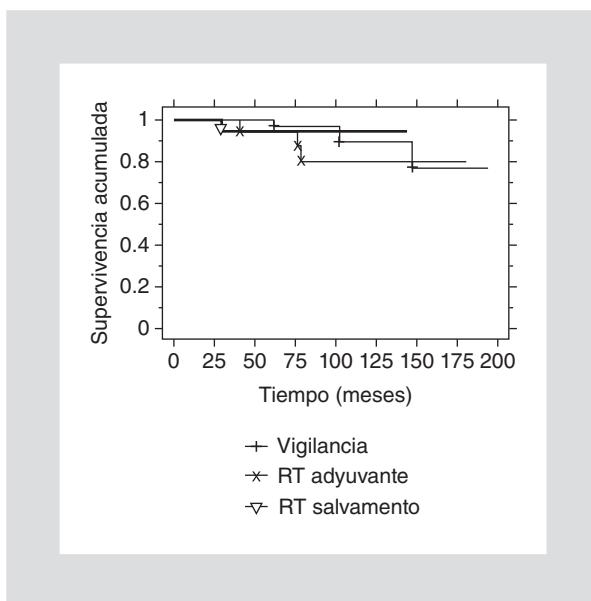


Figura 1. SCE a los 5 y los 10 años; no se muestran diferencias entre los tres grupos ($p = 0.71$).

vigilancia⁷⁻⁹. De acuerdo con los resultados de uno de estos estudios, los pacientes que parecen obtener el mayor beneficio con esta estrategia son los que tienen MQP¹⁴. Esto cobra relevancia ya que en trabajos realizados por diversos grupos, entre ellos el nuestro, se ha demostrado que los MQP son un factor de mal pronóstico que incrementa no sólo el riesgo de RB, sino también la mortalidad secundaria a CaP¹⁵.

La mayor controversia surge respecto al momento más adecuado para dar el tratamiento complementario con radioterapia. Desafortunadamente el único estudio diseñado para comparar prospectivamente el resultado de la radioterapia inmediata (RTa) y en el momento de la recaída bioquímica (RTs) se encuentra en proceso¹¹.

La justificación para administrar RTa se basa en tres aspectos: el comportamiento que tiene la RB después del tratamiento quirúrgico inicial sugiere que la localización más habitual de recaída es local; es probable que esperar a la RB para dar terapia de salvamento permita que la enfermedad se disemine más allá de la pelvis; y la RTa podría ser menos tóxica ya que requiere menos dosis que la RTs¹³.

Por el contrario, el razonamiento para ofrecer RTs se basa en los siguientes cuatro aspectos: limita las complicaciones asociadas a la radiación únicamente para los pacientes que tienen RB demostrada; el riesgo de muerte por otras causas supera al de muerte secundaria a CaP en la mayoría de pacientes candidatos a

RT postoperatoria, por lo que se evita sobretratar a un número considerable de pacientes; la capacidad de la RT para curar a aquellos individuos con enfermedad residual después de PR no está comprometida si se administra tempranamente al identificar la RB; y la mayoría de los pacientes con MQP y/o estadio pT3a (candidatos ideales para RTa) pueden ser curados con la PR sola, por lo que su riesgo de mortalidad por CaP es bajo¹³. Aunque estos argumentos hacen que la RTs sea una opción atractiva, los estudios con nivel de evidencia 1 que sustentan su utilización están en marcha. Por su parte, los tres ensayos previamente mencionados a favor de la RTa⁷⁻⁹ no pueden utilizarse como prueba de que ésta sea superior a la RTs, ya que en esos estudios la RTs no se administró en el brazo de observación «por protocolo» sino de manera tardía en quienes la llegaron a requerir¹³.

Nuestros resultados demuestran que tanto la vigilancia como las dos modalidades de radioterapia complementaria ofrecen resultados similares, ya que no hubo diferencia significativa en la supervivencia a largo plazo entre los tres grupos. Esto podría estar relacionado con la posibilidad de que la PR sola cure a un determinado número de pacientes con tumores de alto riesgo¹³. Aunque no hubo diferencias estadísticas, cabe destacar que la SCE a los 10 años para quienes recibieron RTs fue superior (94%) que para quienes fueron vigilados o recibieron RTa (89 y 80%, respectivamente). Estos resultados deben ser tomados con cautela, ya que podrían reflejar el comportamiento de dos grupos distintos de pacientes: en el primero no hay enfermedad medible (RTa) y en el segundo hay RB demostrada (RTs), lo cual implica enfrentarse a dos etapas distintas de la enfermedad. Esto se corrobora en nuestra serie, ya que los valores preoperatorios del APE y la distribución de Gleason fueron discretamente distintos entre los tres grupos. Algunos expertos opinan que estos sesgos restan validez a las comparaciones entre ambas modalidades de radioterapia¹⁶.

Nuestro estudio tiene ciertas debilidades que derivan del carácter retrospectivo del análisis y de la falta de aleatorización, lo cual permite que existan los sesgos previamente discutidos. Es probable que nuestros resultados cobren mayor relevancia con más pacientes y con un seguimiento más prolongado. Sin embargo, después de realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva, creemos que esta serie es de las pocas en México que reporta resultados oncológicos después de PR y que evalúa los resultados de tres opciones postoperatorias: vigilancia en

comparación con las dos modalidades de radioterapia complementaria.

En resumen, nuestros resultados demuestran retrospectivamente que la PR brinda un adecuado control oncológico a mediano plazo en pacientes con CaP de alto riesgo (MQP y/o estadio pT3), ya que la SCE a los 5 y los 10 años para toda la cohorte fue del 98 y el 88%. Aunque la supervivencia a los 10 años es discretamente mejor para los que recibieron RTs, la diferencia con la vigilancia y con la RTa no fue estadísticamente significativa. Esto sugiere que las tres opciones pueden emplearse de manera segura, y la elección de cada una de ellas dependerá de las características de cada paciente.

Bibliografía

1. International Agency for Research on Cancer. [Internet] Consultado el 5 de febrero de 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>.
2. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Eng J Med.* 2012;366:981-90.
3. Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2003;169:517-23.
4. Rodríguez-Covarrubias F, Castillejos R, Sotomayor M, Gabilondo F, Feria G. The outcome of patients with prostate cancer and adverse pathological characteristics treated with radical prostatectomy. *Eur Urol Suppl.* 2008;7:251.
5. Swanson GP, Basler JW. Prognostic factors for failure after prostatectomy. *J Cancer.* 2011;2:1-19.
6. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, et al. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2005; 216:34-63.
7. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet.* 2005;366:572-8.
8. Thompson IM, Tangen CM, Paradeo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol.* 2009;181:956-62.
9. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol.* 2009;27:2924-30.
10. Loeb S, Roehl K, Viprakasit D, Catalona W. Long-term rates of undetectable PSA with initial observation and delayed salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2008;54:88-94.
11. Parker C, Sydes MR, Catton C, et al. Radiotherapy and androgen deprivation in combination after local surgery (RADICALS): a new Medical Research Council/National Cancer Institute of Canada phase III trial of adjuvant treatment after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2007; 99:1376-9.
12. Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors UICC International Union Against Cancer. 7.a ed. Wiley-Blackwell. Chichester, West Sussex, UK; 2009. p. 243-8.
13. Stephenson AJ, Bolla M, Briganti A, et al. Postoperative radiation therapy for pathological advanced prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012;61:443-51.
14. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy. EORTC 22911. *J Clin Oncol.* 2007;25:4178-86.
15. Arceo-Olaiz R, de-Anda-González J, Urbina-Ramírez S, et al. Los márgenes quirúrgicos positivos disminuyen la supervivencia cáncer específica de los pacientes con cáncer de próstata tratados con prostatectomía radical: experiencia en un centro de tercer nivel en México. *Gac Med Mex.* 2013;149:286-91.
16. King CR. Adjuvant versus salvage radiotherapy after prostatectomy: the apple versus the orange. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2012; 83:1045-6.