

ARTÍCULO ORIGINAL

El papel de la prostatectomía radical en el cáncer diseminado de la próstata

* Torres García A, Bustamante Romero F, Alias Melgar A.

RESUMEN

La supresión hormonal es el tratamiento estándar en el caso de pacientes con cáncer de próstata metastásico. En algunos tumores sólidos, el tratamiento al tumor original ayuda a una mejor respuesta al tratamiento sistémico. Se analizan 21 pacientes muy seleccionados, con cáncer de próstata con metástasis óseas y que, además de la supresión hormonal convencional, se les efectuó prostatectomía radical, y se comparan con 60 pacientes con metástasis óseas, con características similares a los sometidos a cirugía, y que se trataron únicamente con bloqueo hormonal.

El tiempo libre de progresión tumoral y la supervivencia global fueron mejores en el grupo con prostatectomía radical y supresión hormonal, comparativamente con el grupo que recibió supresión hormonal únicamente (62.3% vs. 44.8% y 76.2% vs. 56.2%, respectivamente). También se encontró una menor cantidad de morbilidad local por crecimiento tumoral en el grupo sometido a cirugía radical. Es conveniente efectuar estudios prospectivos, comparativos y aleatorizados para evaluar el papel de la cirugía radical en los pacientes con metástasis por cáncer de próstata.

Palabras clave: prostatectomía radical, cáncer diseminado de próstata.

ABSTRACT

Hormone suppression is the standard treatment for metastatic prostate cancer. In some solid tumors, treating the original tumor helps there to be a better response to systemic therapy. A total of 21 carefully selected patients presenting with prostate cancer and bone metastases, who along with conventional hormone suppression, underwent radical prostatectomy, were analyzed and compared with 60 patients presenting with bone metastases with characteristics similar to those of the operated patients, but who were treated only with hormonal blockade.

Time free from tumor progression and overall survival rate were better in the group having undergone both radical prostatectomy and hormone suppression compared with the group receiving only hormone suppression (62.3% vs 44.8% and 76.2% vs 56.2%, respectively). There was also a lower incidence of local morbidity due to tumor growth in the radical prostatectomy group. Prospective, comparative and random studies should be carried out to evaluate the role radical surgery plays in patients with metastases due to prostate cancer.

Key words: Radical Prostatectomy, Disseminated Prostate Cancer.

* Hospital Ángeles del Pedregal. México, D.F.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la neoplasia más frecuente en los individuos mayores de 50 años, y en México es la tercer causa de muerte por motivo oncológico.¹

Cuando la neoplasia no ha rebasado la cápsula prostática, y tiene factores pronóstico adecuado, el tumor es potencialmente curable, y la cirugía radical o la radioterapia radical, suelen ser los métodos recomendados. Sin embargo, cuando el paciente ya tiene metástasis demostradas, ya sea ganglionares u óseas, o bien, la cifra de antígeno prostático es muy elevado, sugiriendo la posibilidad de metástasis microscópica, la supresión hormonal es el estándar de oro.² Inicialmente 80% de los pacientes responden al bloqueo hormonal, pero independientemente del método empleado para suprimir los andrógenos, 50% tiene progresión tumoral a los dos años de tratamiento, y la sobrevida global a cinco años es sólo 20%.³

En otro tipo de neoplasias sólidas tales como el cáncer de mama y colon, la modalidad de dar tratamiento sistémico, así como tratamiento al tumor primario, disminuye considerablemente el riesgo de recurrencia local, y es generalmente una estrategia usual en estos casos.^{4,5}

En cáncer urogenital, actualmente hay estudios que muestran beneficio en la sobrevida global y en el tiempo libre de progresión, cuando se hace nefrectomía radical en pacientes con cáncer renal metastásico.⁶ Asimismo, existen artículos que muestran el beneficio de efectuar prostatectomía radical en presencia de enfermedad metastásica a ganglios pélvicos.⁷

Por otro lado, en los pacientes con carcinoma de la próstata y metástasis diseminadas, se presenta una morbilidad importante por el crecimiento del tumor prostático en forma local, tales como hematuria, retención urinaria, síntomas irritativos, etc., que afectan considerablemente la calidad de vida de los pacientes.

De tal manera que el dar tratamiento a la próstata, ya sea con radioterapia o cirugía, es un procedimiento que, basado en la evolución natural de algunas neoplasias sólidas, no es una estrategia habitual en el manejo del cáncer de próstata metastásico.

En algunos pacientes seleccionados, por su juventud, buen estado general y poco volumen tumoral en las metástasis óseas, se efectuó prostatectomía radical más supresión hormonal como tratamiento, y en este reporte se analizan los resultados, comparándolos con otro grupo de pacientes similares, que recibieron el tratamiento habitual de supresión hormonal únicamente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se tomaron los expedientes de la consulta privada de uno de los investigadores (ATG), y se seleccionaron 21 casos con metástasis óseas y que hubieran sido sometidos a prostatectomía radical. Es importante aclarar que todos ellos fueron casos especiales en que se discutió con los pacientes, el que el tratamiento de base sería la supresión hormonal y que la cirugía radical era exclusivamente con fines paliativos, con base en la juventud, buenas condiciones (ECOG 1), poco volumen tumoral metastásico en los pacientes y próstata clínicamente libre de invasión regional. Se les explicó que esta combinación era poco ortodoxa y que aún no había suficientes publicaciones en la literatura como para considerarla una actitud integrada en el manejo habitual del paciente con metástasis óseas. También se explicó que había sustento académico como para considerar esta opción en el manejo de otros tumores sólidos metastásicos.

Asimismo, se eligieron 60 pacientes con cáncer prostático metastásico óseo, cuyas características en cuanto a edad, antígeno prostático específico, grado de Gleason y número de metástasis óseas, fueran similares a las del grupo con cirugía radical, y que hubieran sido manejados en la forma habitual de supresión hormonal. Se hizo el análisis de la X^2 para evaluar la significancia estadística entre los dos grupos, asimismo se analizaron las curvas de sobrevida y tiempo libre de progresión utilizando la curva de Kaplan Meier.

RESULTADOS

A continuación, se enumeran las características de los 21 pacientes que se diagnosticaron como etapa diseminada y en quienes se practicó bloqueo hormonal y prostatectomía radical (grupo 1).

	Nombre	Edad	Grado de Gleason	APE en ng/mL	Número de metástasis óseas	Sitio de las metástasis	Tiempo entre el inicio del bloqueo y la cirugía en meses
1	FGN	53	3+3	65	2	vértebras dorsales	2
2	NMG	62	4+3	83	1	ilíaco	3
3	RML	50	3+3	90	2	costilla y vértebra lumbar	3
4	NMI	56	3+5	85	2	vértebras dorsal y lumbar	3
5	RFO	48	3+3	63	2	costilla, ilíaco	2
6	SMN	64	4+3	60	1	vértebra dorsal	3
7	FRO	62	2+4	68	2	costilla, vértebra lumbar	4
8	SRC	51	4+4	85	1	ilíaco	3
9	LPS	65	3+3	73	2	vértebras dorsal y lumbar	4
10	TMC	54	3+3	110	0	gammagrama normal	3
11	RNM	45	4+4	86	1	ilíaco	3
12	SMH	59	3+3	92	2	vértebras dorsales	3
13	JNR	64	4+5	74	1	ilíaco	2
14	FEM	67	4+3	68	1	vértebras lumbares	3
15	ATM	57	3+4	93	2	vértebras lumbares	2
16	JFS	61	3+3	103	2	vértebra lumbar e ilíaco	4
17	MBR	49	3+4	85	1	vértebra dorsal	3
18	AHM	53	3+3	65	1	vértebra dorsal	2
19	JSH	54	4+5	118	2	vértebra dorsal y costilla	3
20	ATR	64	2+3	76	1	ilíaco	2
21	RJC	60	3+3	95	1	vértebra lumbar	3
	Mediana (Rango)	57.90 (45-67) años	7.0 (5-9)	82.7 (63-118) ng/mL	1.3 (0-2) metástasis		3.3 (2-4) meses

En cuanto al grupo control, es decir, aquellos con metástasis óseas y tratados con supresión hormonal únicamente (grupo 2), se seleccionaron los pacientes que fueran lo más parecido a las características del grupo sometido a cirugía. Se eligieron 50 pacientes, con ECOG 1, pocas metástasis y bajo volumen tumoral, no tumor ganglionar visible, y antígeno prostático específico similar a la media del grupo de prostatectomía radical.

No.	Edad	Gleason	APE en ng/mL	Número de metástasis óseas
60	58.8 (43-68) años	7.3 (5-9)	85.3 (60-120) ng/mL	2.4 (2-4) metástasis

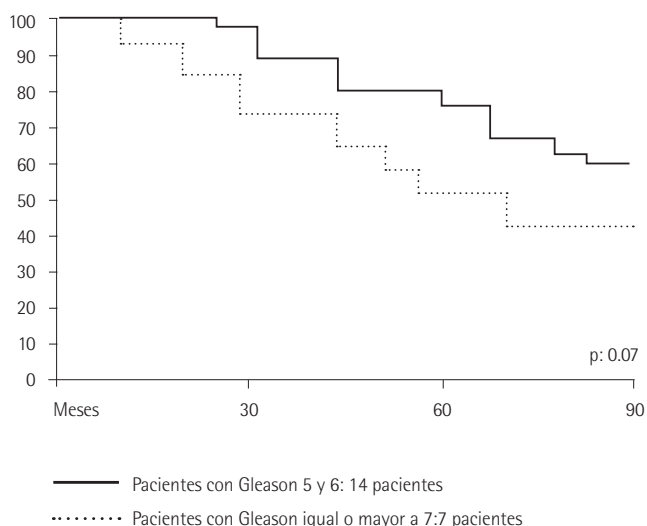


Figura 1. Tiempo libre de progresión entre pacientes con metástasis óseas tratados con prostatectomía radical + BAT vs. BAT.

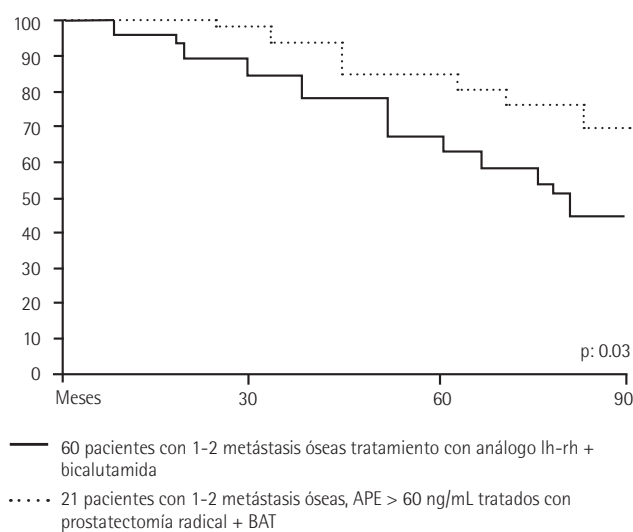


Figura 2. Supervivencia global en pacientes con metástasis óseas tratados con BAT vs. prostatectomía radical + BAT.

RESULTADOS

El grupo 1 tuvo una mediana de vigilancia de 93.6 meses (rango entre 8.5 y 154 meses). En el grupo 2 la mediana de vigilancia fue de 102 meses (rango entre 3.5 y 184 meses). Cuando se analiza el tiempo libre de progresión tumoral (**figura 1**), es posible apreciar que el grupo en quienes se efectuó prostatectomía radical, tuvieron un tiempo mayor sin progresión de la enfermedad, comparativamente con aquellos en quienes sólo se efectuó bloqueo androgénico total (62.3% vs. 44.8%), aunque sin significancia estadística, tal vez por lo pequeño del grupo. Sin embargo, cuando se analiza la supervivencia global de ambos grupos en forma comparativa, el grupo con cirugía radical tuvo una supervivencia a 90 meses de 76.2%, mientras que aquellos con bloqueo hormonal fue de 56.2%, con valor estadístico significativo (**figura 2**).

Al separar los diversos factores como el valor del antígeno prostático específico y el grado de Gleason, únicamente el grado de Gleason mostró ser un factor pronóstico significativo ya que aquellos con Gleason 5 y 6, tuvieron una mejor supervivencia que aquellos con grados de Gleason igual o mayor a 7 (**figura 3**).

En el grupo de pacientes a quienes se efectuó prostatectomía radical, sólo 9.4% tuvieron algún tipo de morbilidad local, mientras que 27.6% a quienes se les trató únicamente con bloqueo hormonal, tuvieron morbilidad por la progresión tumoral local, 30% de estos pacientes tuvieron que ser sometidos a resección transuretral de próstata (**tabla 1**).

DISCUSIÓN

En el caso de los tumores sólidos, el objetivo principal de tratamiento del tumor original es: *a*) control del tumor primario para impedir morbilidad por crecimiento local, *b*) impedir la posibilidad de futuras micrometástasis del tumor primario y *c*) citorreducción para mejorar la respuesta del tratamiento sistémico.

En el caso de los tumores diseminados de la próstata, estos principios no han sido considerados y el tratamiento estándar ha sido la deprivación hormonal.

El control local del tumor, la prostatectomía radical puede ofrecer algunas ventajas. En un estudio en el que se comparó la supervivencia de pacientes con ganglios positivos tratados con deprivación

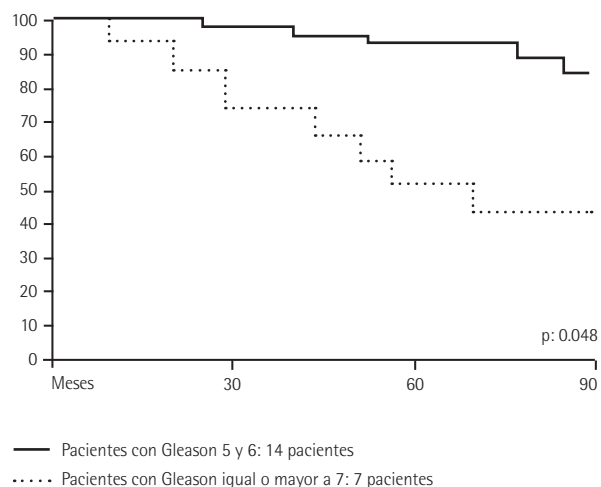


Figura 3. Sobrevida global de acuerdo al Gleason en pacientes con metástasis óseas tratados con prostatectomía radical + BAT *vs.* BAT únicamente.

Tabla 1. Morbilidad en ambos grupos

	BAT	%	BAT+PR	%
Nicturia importante		30		
Urgencia		45		
Polaquiuria		50		
Hamaturia intermitente		26		
RT por hematuria		18	1	4.7
Obstrucción ureteral		19		
Infección urinaria		15		
Retención urinaria		19		
RTU de próstata		26		
Estenosis de cuello vesical			1	4.7
Total		27.6		9.4

BAT: Bloqueo androgénico total
PR: Prostatectomía radical

hormonal más prostatectomía radical *vs.* supresión hormonal únicamente,⁸ sólo 8% del grupo sometido a cirugía radical tuvieron progresión local que ameritó algún tipo de manejo, en este caso dilatación de la anastomosis vesicouretral, mientras que en el grupo que preservó la próstata, 69% tuvieron progresión local que requirieron algún tipo de manejo, de éstos, 30% tuvieron que ser sometidos a resección transuretral. Similares resultados han sido reportados en otras series,⁹ así como los obtenidos en este reporte. De tal manera que, aparentemente la calidad de vida es mejor en aquellos en quienes se establece control del tumor primario mediante prostatectomía radical.

En el caso de un posible mejor control en el desarrollo de metástasis, no existen estudios prospectivos y comparativos que muestren la efectividad de la remoción del tumor primario en el caso del cáncer de próstata. Una de las posibles explicaciones podría ser el del retiro de una gran cantidad de células malignas con potencial de diseminación durante la cirugía radical, y otro podría ser el retiro de células hormonoindependientes que serían las culpables de la progresión de la enfermedad. En un estudio efectuado en la Clínica Mayo, en pacientes pN+, se comparó la

sobrevida entre aquellos en que se efectuó prostatectomía radical más orquiectomía simple *vs.* orquiectomía simple únicamente, cuidando que ambos grupos tuvieran características similares en cuanto a APE pretratamiento, grado de Gleason, extensión de la enfermedad, edad y año de la cirugía. A 10 años, la supervivencia global mostró ser superior en el grupo con prostatectomía radical (66% *vs.* 28%), y la supervivencia causa-específica fue de 70% en el grupo sometido a prostatectomía, comparada con 39% en el caso de aquellos en que sólo se efectuó orquiectomía.¹⁰ En el reporte global de los casos con ganglios positivos tratados con orquiectomía más cirugía radical de próstata, la supervivencia causa específica a 5, 10 y 15 años, fue de 91, 78 y 60% respectivamente, que es muy parecida a reportada en la enfermedad localmente avanzada.¹¹

En otro estudio, el SWOG 8894, en donde se aleatorizaron pacientes con metástasis óseas para recibir orquiectomía *vs.* orquiectomía + antiandrogénico, aquellos que fueron diagnosticados como enfermedad localizada y recibieron tratamiento para el tumor original, y después progresaron, fueron analizados. Se mostró que aquellos que previamente habían recibido prostatectomía

radical y ahora tratamiento por metástasis, tenían un riesgo menor de muerte (HR, 0.77; CI, 0.53-0.89) comparado con aquellos que no tuvieron cirugía radical.¹²

Aparentemente la radioterapia también puede jugar algún papel en el retardo de la progresión a enfermedad metastásica. En el estudio RTOG 9413, se aleatorizaron 1,323 pacientes con riesgo igual o mayor de 15% de tener metástasis ganglionares, para recibir entre dos tipos de radioterapia: próstata o pelvis completa, así como dos tipos de supresión hormonal: neoadyuvante y concurrente *vs.* adyuvante.¹³ El resultado mostró una mejoría significativa en el tiempo libre de progresión, con radioterapia a pelvis completa (54% *vs.* 47% a cuatro años).

En otro estudio con pacientes pN+ se comparó un grupo en el que se administró radioterapia a próstata más supresión hormonal *vs.* supresión hormonal únicamente.¹⁴ El grupo con radioterapia tuvo una sobrevida libre de progresión metastásica a 10 años de 85%, en comparación con 56% de aquellos a quienes se efectuó solamente supresión hormonal.

Lo que es difícil evaluar es si la radioterapia es superior a la cirugía radical en este efecto paliativo cuando hay enfermedad metastásica, sin embargo, en un estudio se analizaron los pacientes que habían sido sometidos a prostatectomía radical o radioterapia radical, y después desarrollaron metástasis óseas, por lo que se agregó supresión hormonal.¹⁵ Se encontró que murieron más pacientes en el grupo que recibió radioterapia (78%) que en el grupo de cirugía radical (63%). Del grupo tratado con radiación 93% murieron de cáncer prostático con una mediana de tiempo de 2.34 años, mientras que los pacientes tratados con cirugía 69% murieron a una mediana de tiempo de 3.27 años.

A pesar de lo anterior, aún no es claro el verdadero papel de la cirugía radical en pacientes con enfermedad metastásica. Los pacientes que podrían beneficiarse de este abordaje agresivo, podrían ser pacientes jóvenes, con muy buen estado general, respuesta adecuada al bloqueo hormonal, con próstata clínicamente resecable no fija a tejidos adyacentes, con pocas metástasis y Gleason menor de 7. No obstante, a pesar del número

pequeño de pacientes, se muestra un beneficio que alienta a la posibilidad de hacer estudios prospectivos, comparativos y aleatorizados para determinar el verdadero papel de este abordaje.

En conclusión, el tratamiento estándar de los pacientes con metástasis óseas, es la supresión hormonal. Es necesario hacer estudios prospectivos, comparativos y aleatorizados para determinar el verdadero papel de la extirpación quirúrgica de la próstata, en la paliación de la enfermedad metastásica del cáncer de próstata.

BIBLIOGRAFÍA

1. Registro Histopatológico de Neoplasias en México. S.S.A. 2001.
2. Crawford ED. Management of newly-diagnosed metastatic prostate cancer. In Prostate Cancer 2nd International Consultation on Prostate Cancer, Edited by G Murphy, S Khoury, A Partin, L Denis 1999:351.
3. Hellerstedt BA, Pienta KJ. The current state of hormonal therapy for prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52:154-159.
4. The National Institute of Health Consensus Development Conference: Adjuvant Therapy for Breast Cancer. Bethesda, MD: November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:1-152.
5. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE *et al.* Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:1785-1796.
6. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC *et al.* Nephrectomy followed by interferon alfa2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1655-1659.
7. Palapattu GS, Allaf M E, Trock BJ *et al.* Prostate specific antigen progression in men with lymph node metastases following radical prostatectomy: results of long-term follow-up. *J Urol* 2004;172:1860-1864.
8. Frohmuller HG, Theiss M, Manseck A, Wirth MP. Survival and quality of life of patients with stage D1 (T1-3 pN1-2 M0) prostate cancer: radical prostatectomy plus androgen deprivation *versus* androgen deprivation alone. *Eur Urol* 1995;27:202-206.
9. Steinberg GD, Epstein JI, Piantadosi S, Walsh PC. Management of stage D1 adenocarcinoma of the prostate: the Johns Hopkins experience 1974 to 1987. *J Urol* 1990;144:1425-1432.

10. Ghavamian R, Bergstralh EJ, Blute MI *et al.* Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol* 1999;161:1223-1228.
11. Seay TM, Blute MI, Zincke H. Long-term outcome in patients with pTxN+ adenocarcinoma of prostate treated with radical prostatectomy and early androgen ablation. *J Urol* 1998;159:357-364.
12. Thompson I M, Tangen C, Blaster J, and Crawford AC. Impact of previous local treatment for prostate cancer on subsequent metastatic disease. *J Urol* 2002;168:1008-1012.
13. Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C *et al.* Phase-III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003;21:1904-1911.
14. Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Addition of radiation therapy to androgen ablation improves outcome for subclinically node-positive prostate cancer. *Urology* 2001;58:233-239.
15. Swanson GP, Riggs M, Earle J. Failure after primary radiation or surgery for prostate cancer: differences in response to androgen ablation. *J Urol* 2004;172:525-528.