

Evolución de los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado tratados con prostatectomía radical

Andrade-Platas JD, Fernández-Carreño AJ, Mata-Miranda M, Parraguirre-Martínez S, Morales-Montor JG, Pacheco-Gahbler C, Calderón-Ferro F



■ RESUMEN

Introducción: La prostatectomía radical es el tratamiento más común en México para pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado. Las opciones para el manejo de estos pacientes después de la prostatectomía radical son la observación, la radioterapia, las diferentes modalidades de la terapia hormonal e incluso una combinación de radioterapia y la terapia hormonal.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio transversal y analítico con base en la revisión de los expedientes de 176 pacientes sometidos a prostatectomía radical retropúbica por cáncer clínicamente localizado. Se revisaron los registros a partir de junio de 1991 a agosto de 2007. Las variables analizadas fueron: edad al momento de la cirugía inicial, resultado de antígeno prostático específico (PSA), Gleason de la biopsia, análisis clínicos y patológicos, Gleason definitivo, tratamiento adyuvante recibido, recidiva bioquímica y muerte.

Resultados: Fueron incluidos en el estudio un total de 66 pacientes con enfermedad localmente avanzada y con una media de seguimiento de 74 meses. Hubo 54 pacientes con periodo de seguimiento de tres años; 39 a cinco años; nueve a 10 años y tres a 15 años. En general, la tasa de supervivencia fue de 97%; la tasa de sobrevida a los cinco años fue de 95% y a 10 años de 85%. La

■ ABSTRACT

Introduction: Radical prostatectomy is the most common treatment method in Mexico for patients presenting with clinically localized prostate cancer. Different options for managing these patients after radical prostatectomy include observation, radiotherapy, the different modalities of hormone therapy and even a combination of radiotherapy and hormone therapy.

Materials and methods: An analytical cross-sectional study was carried out. The case records of 176 patients that had undergone radical retropubic prostatectomy for clinically localized cancer from June 1991 to August 2007 were reviewed. The analyzed variables were: age at the time of surgery, initial prostate specific antigen (PSA), Biopsy Gleason score, clinical and pathological stages, definitive Gleason score, adjuvant treatment received, biochemical recurrence and death.

Results: A total of 66 patients presenting with locally advanced disease and a mean follow-up period of 74 months were included in the study. There was a 3-year follow-up for 54 patients, a 5-year follow-up for 39 patients, a 10-year follow-up for 9 patients and a 15-year follow-up for 3 patients. Overall survival rate was 97%; survival rate at 5 years was 95% and at 10 years was 85%. Overall biochemical recurrence-free survival for patients

División de Urología Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud, México, D.F.

Correspondencia: División de Urología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Calzada de Tlalpan No. 4800, Col. Sección XVI,

Delegación Tlalpan, C.P. 14080, México, D.F. Tel. 40003044, 40003000 ext. 3044. Correo electrónico: platas56@yahoo.com

sobrevida libre, recurrencia bioquímica en los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante, fue de 68% y a los tres años de 51%. Hubo recurrencia bioquímica en 21 de los 27 pacientes que fueron observados, únicamente resultando en un porcentaje de 77% en una media de 26 meses.

Conclusiones: No hubo recurrencia bioquímica en pacientes con estadio pT3 que recibieron un segundo tratamiento después de la prostatectomía radical. Aun cuando los pacientes recibieron diferentes tratamientos secundarios, la tasa de supervivencia global fue de 97%. Esto es comparable con los resultados publicados de grandes centros uro-oncológicos. Hubo una baja incidencia de pacientes hormono-refractarios (sólo 3%).

Palabras clave: cáncer de próstata localmente avanzado, prostatectomía, seguimiento a cáncer de próstata.

receiving adjuvant treatment was 68% and at 3 years was 51%. There was biochemical recurrence in 21 of the 27 patients that were treated only with observation, resulting in a percentage of 77% in a mean time of 26 months.

Conclusions: *Biochemical recurrence did not present in stage pT3 patients that received a second treatment after radical prostatectomy. Even though the patients received different second treatments, overall survival rate was 97%. This is comparable with the published results for series in large uro-oncological centers. There was a low incidence of hormone-refractory patients (only 3%).*

Key words: *Prostate cancer locally advanced, radical prostatectomy, prostate cancer follow up.*

■ INTRODUCCIÓN

La prostatectomía radical, como tratamiento curativo en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, es el método más utilizado en nuestro país y constituye el estándar de oro en pacientes con expectativa de vida de 10 años o más; sin embargo, en algunos pacientes (2.5 a 40% según la serie),^{1,2} el resultado histopatológico muestra enfermedad extra prostática sin evidencia de metástasis, a lo que se le ha denominado: cáncer de próstata localmente avanzado o en estadio clínico T3N0M0. El manejo de estos pacientes, posterior a la prostatectomía radical, se puede llevar a cabo de diferentes maneras, desde la vigilancia, radioterapia, hormonoterapia, en sus diferentes modalidades, e incluso la combinación de estas dos últimas. Diversos estudios de las modalidades de tratamiento han intentado homologar criterios terapéuticos sin poder llegar aún a un consenso global.

En México, en 2005, se realizó un consenso para el tratamiento de pacientes T3, sin embargo, tiene la deficiencia de no establecer guías de manejo claras, dejando a criterio del médico el tratamiento a seguir. Por otra parte, no toma en cuenta aspectos epidemiológicos de nuestra población que se basen en estudios realizados en nuestro país, sencillamente porque lo publicado, referente al tema, es muy escaso, con poco tiempo de seguimiento y peso estadístico. Por lo anterior, el consenso realizado no cumple la función de unificar criterios y establecer guías de tratamiento.³

Los estudios realizados de manera internacional coinciden en que el paciente debe recibir tratamiento adyuvante, ya sea con radioterapia sola o asociada a bloqueo hormonal,^{4,5} sin embargo, existe la discusión si éste se debe llevar a cabo de manera temprana o hasta que hay elevación del antígeno prostático específico (APE).

Los que apoyan el tratamiento diferido, hacen referencia a los efectos secundarios de la radioterapia y el bloqueo hormonal, sin embargo, un metaanálisis llevado a cabo por Boustead y Edwards, en Inglaterra, muestra una diferencia significativa en la mortalidad enfermedad específica.⁶⁻⁸

Por lo anterior, es necesario poder establecer que se ha llevado a cabo con nuestros pacientes y cuál ha sido la evolución hasta el momento con el tratamiento instaurado aportando datos que puedan ser base para futuros consensos.

Los objetivos de este estudio fue revisar la evolución de los pacientes llevados a prostatectomía radical, que presentaron en reporte histopatológico cáncer de próstata localmente avanzado (pT3) y hacer un análisis de sobrevida y recurrencia bioquímica de acuerdo con los diferentes tratamientos adyuvantes recibidos.

■ MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo trasversal analítico. Se revisaron los expedientes clínicos de 176 pacientes llevados a prostatectomía radical retropúrpica por cáncer

Tabla 1. Distribución de pacientes por APE inicial y recurrencia bioquímica.

APE	No.	%	Recurrencia bioquímica	%
0 - 4	3	4%	0	0%
4 - 10	23	36%	7	30%
10 - 20	28	42%	13	46%
>20	12	18%	8	66%

Tabla 2. Distribución de pacientes por estadio clínico y recurrencia bioquímica.

Estadio	No.	%	Recurrencia bioquímica	%
T1a	1	2%	0	0%
T1b	2	3%	0	0%
T1c	19	29%	9	47%
T2a	21	31%	9	42%
T2b	10	15%	4	40%
T2c	12	18%	6	50%
T3	1	2%	0	0%

clínicamente localizado en el periodo de junio de 1991 a agosto de 2007. Sólo se incluyeron en el estudio pacientes que presentaron enfermedad localmente avanzada. Es decir, estadio pT3 definido como invasión extracapsular, bordes quirúrgicos positivos y/o invasión a vesículas seminales. Se analizaron como variables: edad al momento de la cirugía, APE inicial, suma de Gleason de las biopsias, estadio clínico y patológico, suma de Gleason definitiva, tratamiento adyuvante recibido, recurrencia bioquímica y fallecimiento.

Se tomó como grupo de estudio a los pacientes que cumplían seguimiento mínimo de tres años, analizando la sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia bioquímica mediante curvas de Kaplan-Meier y prueba de Log-Rank y fue utilizado el programa estadístico STATA v 7. Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado por Ley General de Salud en materia de investigación, determinando este estudio como investigación sin riesgo.

■ RESULTADOS

Se incluyeron para el estudio 66 pacientes con enfermedad localmente avanzada, seguimiento promedio de 74 meses, 54 de ellos con seguimiento a tres años, 39 a cinco años, nueve a 10 años y tres a 15 años. Edad promedio de 64 años (rango 52-77); estadio clínico T1a: 1(2%), T1b: 2(3%), T1c: 19(29%), T2a: 21(31%), T2b: 10(15%), T2c: 12(18%). Estadio patológico pT3a: 35, pT3b: 31.

Tabla 3. Recurrencia bioquímica y tiempo de recurrencia, de acuerdo con el tratamiento adyuvante recibido.

Tratamiento	No.	%	Recurrencia bioquímica	%	Tiempo de recurrencia promedio
Vigilancia	27	50%	21	77%	26 meses
Bloqueo hormonal	20	37%	4	20%	16 meses
Radioterapia	5	9%	3	60%	20 meses
RT + BH	2	3%	0	0%	0

Suma de Gleason en biopsias, G2: 1, G4: 5, G5: 6, G6: 29, G3+4=7:12(18%), G4+3=7: 8 (12%), G8: 2 (3%), G9: 3 (4%). Suma de Gleason definitiva, G4: 1 (2%), G5: 7 (11%), G6: 22 (32%), G3+4=7:12 (18%), G4+3=7: 9 (13%), G8: 8 (12%), G9: 6 (9%), G10: 1 (2%) (**tablas 1 y 2**).

Con tratamiento adyuvante y vigilancia 27 (41%), 21 (32%) con tratamiento hormonal y de estos 11 con Bloqueo Androgénico Total (BAM), es decir, con análogos LH-RH u orquiectomía más antiandrógenos y 10 con monoterapia (orquiectomía). Sólo 6 (9%) recibieron radioterapia externa sola. Por último, 12 (18%) pacientes recibieron de manera inicial radioterapia más bloqueo hormonal máximo con análogos LH RH y antiandrógeno (**tabla 3**).

Cabe señalar que este último grupo es el de tratamiento más reciente, por lo que sólo dos de ellos llevan más de tres años de seguimiento.

La sobrevida global fue de 97%; sobrevida a cinco años 95%, a 10 años 85%. La sobrevida libre de recurrencia bioquímica con tratamiento adyuvante es de 68% de manera global y a tres años de 51%. Por ser el seguimiento que mayor número de pacientes completó, se realizó análisis estadístico del grupo de tres años de seguimiento, analizando la recurrencia de acuerdo con el tratamiento recibido. Los pacientes que sólo fueron vigilados, recurrieron bioquímicamente (elevación de APE a más de 0.4 ng/dL) en 21 de 27 casos para un 77% en un tiempo promedio de 26 meses. Los que recibieron bloqueo hormonal inmediato, recurrieron cuatro de 20 para un 20% en un promedio de 16 meses. Los que fueron llevados a radioterapia externa sola, recurrieron tres de cinco equivalentes a un 60% en un promedio de 20 meses. Por último, los que recibieron radioterapia y bloqueo hormonal no han recurrido.

Al realizar análisis estadístico se observa diferencia en las tendencias de la gráfica entre los diferentes grupos; sin embargo, por el tamaño de la muestra y la disparidad del número de pacientes en cada grupo esta diferencia no fue estadísticamente significativa (**figura 1**).

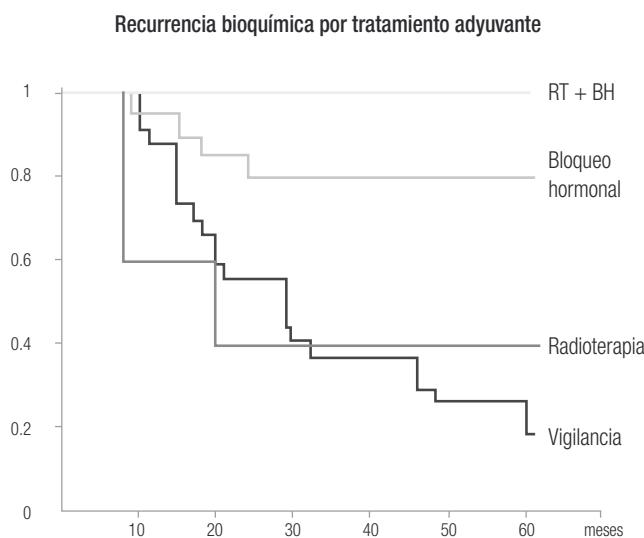


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para sobrevida sin recurrencia bioquímica de acuerdo con el tratamiento adyuvante recibido.

■ DISCUSIÓN

A pesar de que el número de casos de este estudio no es alto representa la serie más grande y con mayor seguimiento que se ha realizado en nuestro país de pacientes llevados a prostatectomía radical con estadio patológico T3. En el periodo de tiempo que abarca este estudio (16 años) diferentes se han utilizado distintas modalidades de tratamiento, llegando a estandarizarse hasta apenas hace cinco años. Aunque no existe consenso en cómo se deben manejar estos pacientes, la literatura mundial recomienda no dejar en vigilancia. De acuerdo con distintas preferencias y condiciones del paciente, así como de la institución se decidirá el llevar a bloqueo hormonal, radioterapia sola o con bloqueo hormonal asociado. El agregar un segundo tratamiento a la prostatectomía radical a pacientes con estadio pT3 evita la recurrencia bioquímica; sin embargo, en los resultados del estudio observamos un comportamiento similar en cuanto al control del cáncer y sobrevida. Aun habiendo recibido tratamientos distintos, presentan una tasa de sobrevida global de 97%, comparable a lo publicado en series de

grandes centros uro-oncológicos, con un bajo índice de pacientes hormono-refractarios (sólo 3%). Debido a las características de los pacientes de nuestro medio, la radioterapia que es un recurso limitado tanto por el costo y la accesibilidad en nuestra institución debe ser contemplada como una buena opción.

■ CONCLUSIONES

El encontrar un resultado de enfermedad localmente avanzado en la pieza quirúrgica no se traduce en una mayor tasa de mortalidad. Sin embargo, el alto índice de recurrencia bioquímica en los pacientes a los que sólo se les da vigilancia, nos debe hacer pensar en ofrecerle un tratamiento complementario que asegure una mejor sobrevida libre de recurrencia. El decidir el tipo de tratamiento, irá de acuerdo con las condiciones clínicas del paciente y los factores de riesgo de cada una de las opciones. Los resultados muestran que a un seguimiento corto de tres años, el bloqueo hormonal y la radioterapia asociada bloqueo hormonal sólo tienen un bajo índice de recurrencia, superior al utilizar radioterapia. Necesitamos dejar que los pacientes cumplan un mayor seguimiento para poder ser categóricos en las conclusiones, así como el sumar pacientes de distintas instituciones en estudios aleatorizados para poder dar resultados de mayor peso estadístico.

BIBLIOGRAFÍA

- Carver BS, Bianco FJ, Scardino PT, Eastham JA. Long-Term Outcome Following Radical Prostatectomy in Men With Clinical Stage T3 Prostate Cancer. *J Urol* 2006;176:564-568.
- Wirth MP, Hakenberg OW, Froehner M. Optimal treatment of locally advanced prostate cancer. *World J Urol* 2007;25:169-176.
- Aragón CMA, et al. Primer Consenso Nacional sobre el Manejo del Cáncer de Próstata T3. *Rev Mex Urol* 2005;65:217-220.
- Van Den Ouden D, Hop WCJ, Schröder FH. Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol* 1998;160:1392-1397.
- Granfors T, Modig H, Damberg JE, Tomic R. Long-Term followup of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. *J Urol* 2006;176:544-547.
- Boustead G, Edwards SJ. Systematic review of early vs. deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int* 2007;99:1383-1389.
- Freedland SJ, Aronson WJ, Presti JC, Kane CJ et al. Should a positive surgical margin following radicalprostatectomy be pathological stage t2 or t3? Results from the search database. *J Urol* 2003;169:2142-2146.
- Swanson GP. Management of locally advanced prostate cancer: past present, future. *J Urol* 2006;176:S34-S41.