

## Evaluación de neoadyuvancia y radioterapia adyuvante en pacientes con prostatectomía radical y cáncer de próstata de alto riesgo

### Neoadjuvant treatment and adjuvant radiotherapy for patients with high risk prostate cancer and radical prostatectomy

Dres. Scorticati, Carlos;  
Aguilar, Jorge A.;  
González Granda, Pablo;  
Méndez, Fernando;  
Montiel, Raúl;  
Rege, Eduardo;  
Alvarez, Patricio;  
López, Miguel A.;  
Rizzi, Alfredo;  
Mazza, Osvaldo.

**Introducción y Objetivos:** Analizar los resultados del tratamiento en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo.

**Material y Método:** Análisis retrospectivo y observacional de 130 pacientes operados por CaP de alto riesgo (criterios de *D'Amico*) media 41.48 meses, divididos en forma no aleatorizada en tres grupos 1: prostatectomía radical, 2: hormonoterapia neoadyuvante (BAC) + PR, 3: BAC + PR + radioterapia (RT).

Análisis estadístico: multivariado, test de Chi<sup>2</sup> y la p estadística y curvas de *Kaplan Meier*.

**Resultados:** Recaída bioquímica (RB) 68 pacientes (52,3%), media 23.37 meses. Sin diferencias según modalidad terapéutica (p: 0,043).

En el análisis multivariado de los 3 factores de riesgo pre-quirúrgico, sólo encontramos una relación estadísticamente significativa en la coexistencia de los 3 factores con la presencia de margen positivo en la pieza de PR. (p: 0,002).

El análisis de realizar o no BAC neoadyuvante sin diferencia significativa (p: 0,403) evaluando en los mismos la tasa de M+, supervivencia global actuarial según curvas de *Kaplan Meier* a 5 y 10 años (P: 0,5257) y supervivencia cáncer específica actuarial a 5 y 10a (P: 0,2165).

**Conclusiones:** Sin diferencias significativas en: RB, progresión clínica, recaída patológica, supervivencia global y específica, tasa de márgenes quirúrgicos positivos.

Los 3 criterios de *D'Amico* fueron predictivos de márgenes quirúrgicos positivos y RB, los pacientes con RB en el grupo 2 presentaron mayor riesgo de progresión clínica, la PR demostró una supervivencia global y específica actuarial a 10 años mayor del 50%, considerándola una opción terapéutica válida.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de próstata; Localmente avanzado; Alto riesgo; Tratamiento.

**Introduction and Objectives:** To analyze the results of the treatment in patients with cancer of prostate of high risk.

**Material and Method:** Retrospective and observational analysis of 130 patients operated by CAP of high risk (criteria of *D'Amico*) average 41,48 months, divided in form nonrandomized in three groups 1: radical prostatectomy, 2: neoadjuvant hormone therapy (BAC) + PR, 3: BAC + PR + x-ray (RT). Statistical analysis: multivariate, test of curved Chi<sup>2</sup> and p statistical and of *Kaplan Meier*.

**Results:** Biochemical relapse 68 patients (52.3%), average 23,37 months. Without differences according to therapeutic modality (p: 0.043). In the multivariate analysis of the 3 factors of pre-surgical, single risk we found a statistically significant relation in the coexistence of the 3 factors

with the presence of positive margin in the PR piece. (p: 0,002). The analysis to make or not, neoadjuvant BAC without significant difference (p: 0,403) evaluating in such the rate of M+, actuarial global survival according to curves of *Kaplan Meier* to 5 and 10 years (P: 0,5257) and survival 5 actuarial specific cancer to and 10a (P: 0,2165).

**Conclusions:** Without significant differences in: RB, clinical progression, pathological relapse, global and specific survival, rate of positive surgical margins. The 3 criteria of *D'Amico* were predictive of positive surgical margins and RB, the patients with RB in group 2 presented/displayed greater risk of clinical progression, the PR demonstrated a global survival and specify actuarial to 10 years greater to 50%, considering it therapeutic an option been worth.

**KEY WORDS:** Prostate cancer; Locally advanced; High risk; Treatment.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) es la segunda causa de muerte por cáncer en los varones mayores de 50 años<sup>1</sup>. El de alto riesgo representa alrededor del 10% de los pacientes con diagnóstico reciente y tiene 20 veces más riesgo de progresión y muerte por la enfermedad<sup>2</sup>. Actualmente su tratamiento es controvertido, teniendo la monoterapia resultados poco efectivos, por lo que la tendencia actual hacia los tipos y combinaciones de modalidades multiterapéuticas están en constante revisión.<sup>3</sup>

## OBJETIVO

Analizar los resultados del tratamiento del CaP de alto riesgo con tres modalidades terapéuticas en nuestra institución y compararlos con los informados en la bibliografía internacional.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó análisis retrospectivo y observacional de 130 pacientes (p) operados por CaP de alto riesgo entre abril de 1993 a abril de 2006 en el Hospital de Clínicas José de San Martín. Se definió como CaP de alto riesgo según criterios descriptos por *D'Amico* en 1998 y modificado en 2002<sup>4,5</sup> (antígenos prostático específico (o PSA por sus siglas en inglés)  $\geq 10$  ng/ml, score de *Gleason*  $\geq 8$  y tacto rectal positivo (T2c clínico).

Se realizó *revisión de:* Anatomía patológica, historia clínica de seguimiento y llamado telefónico, con un seguimiento medio de 41,48 meses (0-160m); quedando divididos en tres grupos según la modalidad terapéutica pautada en forma no aleatorizada al inicio del mismo, en: grupo 1: prostatectomía radical, grupo 2: hormonoterapia neoadyuvante (BAC) + PR, grupo 3: BAC + PR + radioterapia (RT), en este grupo la hor-

monoterapia se prolongó hasta 6 meses de terminada la radioterapia.

*Anatomía patológica (AP):* Fue evaluada siempre por el mismo grupo de patólogos tanto en la biopsia como en la pieza de prostatectomía. En los casos en que la biopsia procedía de otra institución se sometió a revisión por nuestro equipo antes de la cirugía.

*Seguimiento:* Fue realizado por el equipo de la Sección Urología oncológica, División Urología del Hospital de Clínicas José de San Martín, desde el postoperatorio inmediato hasta la actualidad, en los casos de pérdida de seguimiento se tomó como último dato la última consulta y se computó a la misma para el cálculo del seguimiento.

*Análisis estadístico:* Se ingresaron datos de valor biológico relacionado con la evolución de la enfermedad como: edad, PSA previo, score de *Gleason* de la biopsia, % de invasión del taco, score de *Gleason* de la patología, invasión perineural, invasión de vesículas seminales, invasión de cápsula, margen positivo (M+), volumen tumoral, ganglios positivos en AP definitiva, estadificación según criterios TNM clínico prequirúrgico y postoperatorio; se realizó análisis multivariado de los mismos y se comparó con la recaída bioquímica (RB) y la supervivencia global (SG) y cáncer específica (SCE).

Para evaluar los resultados del análisis multivariado de factores de riesgo para CaP alto riesgo se realizó regresión logística donde la variable dependiente es la recaída bioquímica y las explicativas el score de *Gleason*, el tacto rectal (TR), PSA y sus combinaciones, resultando que la variable explicativa es la combinación de las 3 juntas. Se realizó lo mismo, pero cambiando la variable dependiente por M+ dando igual resultado, por lo que los 3 (score de *Gleason*, TR y PSA juntos) se asocian con la tasa de M+.

También se efectuó el análisis de la totalidad de ca-

	TOTAL		PR		BAC+PR		BAC+PR+RT	
	N	%	N	%	N	%	N	%
N	130p		67p		31p		32p	
Edad (años)	62,2a		63,46a		62,67a		60,68a	
PSA (ng/ml)	14,98		14,65		17,05		14,17	
VPT(ml)	51,07		58,07		52,16		55,41	
Gleason BP	6,8		6,76		6,82		7,81	
≤ 7	89p	68,50%	56p	83,58%	23p	74,2%	10p	68,75%
≥ 8	41p	31,50%	11p	16,41%	8p	25,8%	22p	31,25%
% invasión de cilindros		47%		46,34%		67,5%		27,86%
T1c	53p	40,76	28	41,79%	7	22,58%	18	56,25%
≥ T2	72p	55,40	37	55,22%	24	77,41%	11	34,37%
T3	5	3,84	2	2,98%	0	0	3	9,37%

**Tabla 1.** Cuadro de distribución.

sos como masa homogénea, luego de los 3 grupos por separados, como de sus relaciones entre sí.

Se realizó la comparación entre el grupo de pacientes sometido a PR (grupo 1) con el que recibió BAC previo a la cirugía (grupos 2 y 3), evaluando tasa de M+, RB, SG y SCE. También se evaluaron los pacientes con fracaso bioquímico, definido como PSA postoperatorio  $\geq$  a 0,2 ng/ml, ya sea por persistencia o recaída bioquímica; donde interesó evaluar su evolución, terapéutica instaurada y qué resultantes hubo de acuerdo con progresión clínica, recaída patológica local y mortalidad por cáncer.

A todos estos datos se los analizó evaluando por medio del test de  $\chi^2$  y la p estadística, revisando las variables con probabilidad de eventos en el tiempo con el método de *Kaplan Meier*.

**Técnica quirúrgica:** En la totalidad de pacientes se realizó linfadenectomía iliobtraz con congelación, en caso de ser negativa para células neoplásicas se continuaba confeccionando prostatectomía radical retropública clásica.

**Operadores:** En 98 casos (75,38%) la cirugía fue realizada por residentes y en 32 casos (24,61%) por urólogos de la Sección Oncología de nuestra institución.

## RESULTADOS

La distribución de los pacientes según edad, PSA y score de *Gleason* preoperatorio, volumen prostático y estadiación clínica están resumidos en la Tabla 1.

Los resultados del análisis de la pieza quirúrgica están resumidos en la Tabla 2, de ella se desprende que 42,3% de la muestra presentaba enfermedad órgano confinada.

Se observó recaída bioquímica en 68 pacientes (52,3%), de los cuales 9 manifestaron persistencia de valores elevados y 59 recaída bioquímica en un tiempo medio que fue de 23,37 meses.

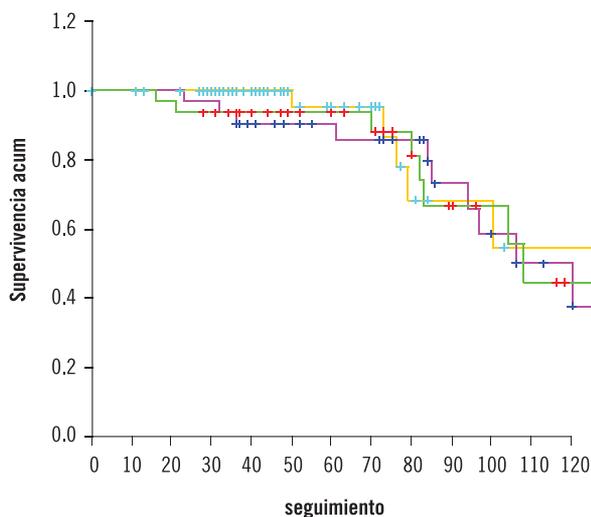
De estos 68 pacientes 32 (47,05%) presentaron progresión clínica, 6 de los cuales pertenecían al grupo 1, 10 al grupo 2 y 6 al grupo 3. Encontramos una diferencia significativa entre los mismos ( $p: 0,043$ ); sin embargo, cabe aclarar que el grupo donde más progresión clínica se observó (BAC + PR) presentaba mayor promedio de PSA (Tabla 1). No se encontraron diferencias significativas respecto de recaída local ( $p: 0,148$ ), supervivencia global ( $p: 0,69$ ) o cáncer específica ( $p: 0,68$ ).

En el análisis multivariado de los 3 factores de riesgo prequirúrgico, sólo encontramos una relación es-

Resultados	PR solo(67p)	BAC+PR(31p)	BAC+PR+RT(32p)	TODOS(130p)
Órgano confinado	30p (23,07%)	19p (14,61%)	8p (6,13%)	55p (42,3%)
Invasión capsular	32p (24,61%)	10p (32,25%)	24p (75%)	66p (50,76%)
Márgenes quirúrgicos positivos	16p (24%)	6p (19,35%)	12p (37,5%)	34p (26,15%)
Compromiso de vesículas seminales	5p (7,46%)	4p (12,9%)	8p (25%)	17p (13,07%)
Ganglios linfáticos positivos	2p (2,98%)	0p	5p (15,62%)	7p (5,38%)
Volumen tumoral	4,29ml	16,03ml	1,208ml	6,63ml
Invasión perineural	32p (47,76%)	10p (32,25%)	24p (75%)	66p (50,76%)
Score de Gleason de la pieza	6,76	6,82	7,81	7,058
≤7	53p (79,10%)	23p (74,19%)	10p (31,25%)	86p (66,15%)
≥8	14p (20,9%)	8p (25,81%)	22p (68,75%)	44p (33,84%)

Tabla 2. Resumen de resultados de la patología.

### Funciones de supervivencia

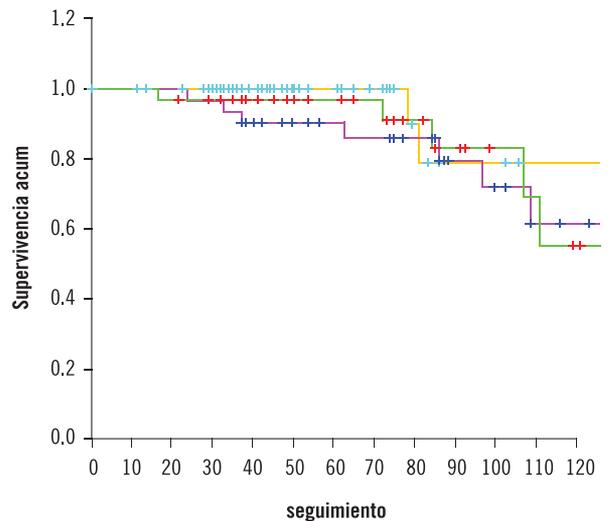


#### GRUPO

■ PR SOLO      ■ PR BAC      ■ BAC PR RT  
+ PR SOLO-censurado    + PR BAC-censurado    + BAC PR RT-censurado

Figura 1. Kaplan-Meier GLOBAL.  
Estadísticamente significativo.  
(P: 0.5257)

### Funciones de supervivencia



#### GRUPO

■ PR SOLO      ■ PR BAC      ■ BAC PR RT  
+ PR SOLO-censurado    + PR BAC-censurado    + BAC PR RT-censurado

Figura 2. Kaplan-Meier ESPECIFICO.  
Estadísticamente significativo.

**Tabla de contingencia**

FACTORES			MAPOSI sí no		Total
			SÍ	NO	
Gleason mayor igual 8	Recuento		5	8	13
	% de FACTORES		38,5%	61,5%	100,0%
	% de MAPOSI		14,7%	8,3%	10,0%
Tacto rectal +	Recuento		1	8	9
	% de FACTORES		11,1%	88,9%	100,0%
	% de MAPOSI		2,9%	8,3%	6,9%
PSA mayor igual 10	Recuento		3	9	12
	% de FACTORES		25,0%	75,0%	100,0%
	% de MAPOSI		8,8%	9,4%	9,2%
Gleason + tacto	Recuento		2	12	14
	% de FACTORES		14,3%	85,7%	100,0%
	% de MAPOSI		5,9%	12,5%	10,8%
Gleason + Psa	Recuento		5	23	28
	% de FACTORES		17,9%	82,1%	100,0%
	% de MAPOSI		14,7%	24,0%	21,5%
Tacto + Psa	Recuento		3	20	23
	% de FACTORES		13,0%	87,0%	100,0%
	% de MAPOSI		8,8%	20,8%	17,7%
Gleason + tacto + Psa	Recuento		15	16	31
	% de FACTORES		48,4%	51,6%	100,0%
	% de MAPOSI		44,1%	16,7%	23,8%
<b>Total</b>	Recuento		34	96	130
	% de FACTORES		26,2%	73,8%	100,0%
	% de MAPOSI		100,0%	100,0%	100,0%

**Tabla 3.** Valoración de recaída bioquímica y sus asociaciones.

**Anexo Tabla 3**

**GRUPO**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado	PR	BAC+PR	BAC+PR+RT	TODOS	
Válidos	BAC PR RT	15	22,1	22,1	Tiempo medio de RB	26,25m	33m	29,2m	23,37m
	PR BAC	20	29,4	51,5		50,85m	76,7m	68,71m	41,48m
	PR SOLO	33	48,5	100,0					
<b>Total</b>		<b>68</b>	<b>100,0</b>						

estadísticamente significativa en la coexistencia de los 3 factores (3F) con la presencia de margen positivo (M+) en la pieza de PR. De los 31p con 3F, 15p (48,4%) presentaban M+ versus 19p con M+ del grupo de 97p sin 3F (19,6%) (p: 0,002). Sin embargo, no encontramos asociación para RB y supervivencia global y específica (p 0,444 y 0,174).

La evaluación dividiendo los 130p en el primer grupo sin BAC (PR como monoterapia) versus BAC neoadyuvante (2<sup>do</sup> grupo BAC + PR y BAC + PR + RT) tuvo un tiempo de RB 25,29 m y 21,48 m; progresión clínica 71,4% y 91%; recaída patológica 85,7% y 95,5%; supervivencia global y específica 69,8%; 79,4% y 91%, 97% no se encontró diferencia significativa entre los grupos (p: 0,403) evaluando en los mismos la tasa de M+, observamos una prevalencia de 34p (29,31%) de los cuales en el grupo con BAC había 18p (28,6%) y en el grupo sin BAC 16p (23,9%), estos datos no fueron significativos (p: 0,543).

Considerando la supervivencia global actuarial según curvas de Kaplan Meier a 5 y 10 años informa que para grupo 1: 95 y 57% respectivamente, para grupo 2: 92 y 50%; y para el grupo 3: 95 y 52%: no se observaron diferencias significativas (P: 0,5257).

Considerando la supervivencia cáncer específica actuarial a 5 y 10 años informa: para grupo 1: 99 y 80%, para grupo 2: 90 y 61% y para el grupo 3: 98 y 58%. No se observaron diferencias significativas (P: 0,2165) en los diferentes grupos en función del tratamiento instaurado y su evolución temporaria.

## DISCUSIÓN

Definimos el CaP de alto riesgo como un cáncer localizado donde la monoterapia sería insuficiente para erradicar la enfermedad, dentro de este grupo encontramos a aquellos pacientes que presentan un riesgo significativo de probabilidad de progresión, de enfermedad sintomática o muerte específica por el CaP<sup>6</sup>. En 1998 D'Amico y colaboradores definieron los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo como el grupo de pacientes que presentaban un estadio clínico mayor o igual a T2c, un dosaje de PSA mayor o igual a 20 ng/ml, o una sumatoria en el score combinado de Gleason entre 8 y 10<sup>3</sup>.

Esta estadificación por grados de riesgo fue validada en por lo menos tres estudios de importancia. Boorjian y colaboradores de la Mayo Clinic<sup>7</sup> sobre 7.591 pacientes con prostatectomía radical, demostraron que la estadificación predijo el riesgo de recaída bioquímica, la recurrencia local, la supervivencia específica por cáncer y la supervivencia global (p<0,001 para cada uno de los aspectos). La probabilidad de muerte por cáncer de próstata luego de la PR fue 11,5 y 6,3 veces mayor en los pacientes con ries-

go alto e intermedio respectivamente en relación con los pacientes de bajo riesgo (p<0,001). En los pacientes de alto riesgo, el score de Gleason preoperatorio (p<0,006), el score de Gleason de la pieza de prostatectomía (p<0,006), el estadio tumoral operatorio (p<0,004), la presencia de metástasis ganglionares (p<0,02) y los M+ (p<0,008) fueron predictores de muerte por cáncer de próstata. Por otra parte, Hernández y colaboradores del Johns Hopkins<sup>8</sup> sobre 6.652 pacientes operados de PR, demostraron que la tasa de supervivencia libre de recaída bioquímica a 5 años fue de 94,5%, 76,6% y 54,6% para los pacientes con cáncer de riesgo bajo, intermedio y alto riesgo respectivamente (p<0,0001), aún cuando en la era contemporánea sólo el 4,9% de los pacientes con prostatectomía radical se encuentran en el grupo de alto riesgo. Para Mitchell y colaboradores de la Universidad de California<sup>9</sup> sobre 1701 PR con estadificación T1 a T3 con N0M0, la tasa de pacientes libres de progresión a 5 años según los grados de riesgo de D'Amico fue de 91%, 74% y 69% para los grupos de bajo riesgo, intermedio y alto riesgo respectivamente (con un HR de 1,00, 1,87 y 2,32 respectivamente, p<0,0001). Sin embargo, Cooperberg y colaboradores analizando la base de datos CaPSURE sobre 10.808 pacientes con diagnóstico de CaP<sup>10</sup> demostraron que los pacientes con T2c no deben ser incorporados en el grupo de alto riesgo, ya que presentan mejores resultados con cualquier tratamiento que los pacientes que se encuentran tanto en el grupo de riesgo intermedio como en el de alto riesgo.

Tanto la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) como la Sociedad Europea de Urología sugieren en sus guías de tratamiento que radioterapia asociada o no con deprivación hormonal neoadyuvante o adyuvante es la elección terapéutica, pero que la PR puede ser una opción posible para los pacientes con tumores de alto riesgo pequeños y que pueden ser fácilmente resecables.

Lodde y colaboradores<sup>11</sup> del Centro Hospitalario Universitario de Québec, demostraron que los pacientes con CaP de alto riesgo de acuerdo con la definición de D'Amico pueden beneficiarse de la PR en manos de cirujanos experimentados. Sobre 290 pacientes con PR por CaP de alto riesgo, la tasa de pacientes libres de recaída bioquímica a los 10 años era de 45% (comparada con el 75,5% en pacientes de riesgo bajo o intermedio), en tanto que la mortalidad específica por cáncer a 10 años fue de 10,3% versus el 1,4%. De las 290 PR por cáncer de alto riesgo, el 25% tenía enfermedad órgano confinada en la pieza de prostatectomía. Estos pacientes sobreestadificados presentaron una tasa de recaída bioquímica de 28% frente al 55% de recaída bioquímica en los pacientes con cáncer de alto riesgo que no tenían un tumor órgano confinado. También demostraron que los pacientes aumentaban su

riesgo si presentaban más de un criterio de inclusión para tumor de alto riesgo, demostrando que aquellos que manifestaban un solo factor de riesgo tenían un riesgo 2,6 veces mayor de recaída bioquímica que los pacientes de riesgo bajo o intermedio, en tanto que aquellos con 2 o 3 criterios de cáncer de alto riesgo experimentaban un riesgo de recaída bioquímica 3,86 veces mayor. La tasa de mortalidad específica por cáncer a 10 años fue de 4,5% para los pacientes con PSA  $\geq$  de 20 ng/ml, 9,2% para los pacientes con estadio T2c o mayor, y de 18,2% para aquellos con score de Gleason entre 8 y 10.

Loeb y colaboradores de la Escuela de Medicina de la Universidad de Gergetown<sup>12</sup> evaluaron que la PR en pacientes con CaP de alto riesgo o localmente avanzado puede lograr buenos resultados tanto a nivel de control del cáncer como a nivel de la preservación de la continencia y la función eréctil. Tanto las tasas actuariales de supervivencia libre de progresión, supervivencia global y supervivencia específica por cáncer fueron de 39%, 91% y 92% a 7 años respectivamente, llegando estas tasas actuariales a 10 años a 35%, 74% y 88% respectivamente. La tasa de supervivencia libre de progresión fue significativamente mejor en los pacientes con T2c que en aquellos con T3c, pero la tasa de supervivencia específica como la de supervivencia global fue similar. La función eréctil se preservó en el 64% de los pacientes, en tanto que el 92% estaban continentales.

Para Freedland y colaboradores del Johns Hopkins<sup>13</sup> sobre 56 pacientes con PR y T3a, la tasa de pacientes libres de recaída bioquímica a 15 años fue de 49%, con una supervivencia específica por CaP de 84% a 15 años.

El score de Gleason parece ser uno de los factores pronósticos más importantes. En el trabajo de Rodríguez-Covarrubias y colaboradores del Hospital Universitario Henri Mondor<sup>14</sup> la presencia de un score de Gleason entre 8 y 10 se asoció con un mal pronóstico, con una supervivencia libre de recaída bioquímica a 5 y 7 años de 73 y 65% para el estadio pT2, 40% y 27% para el estadio pT3a, y 30% para el estadio pT3b (log rank test,  $p < 0,001$ ). Para Boorjian y colaboradores de la Mayo Clinic<sup>15</sup> la presencia de un score de Gleason de 8 a 10 conlleva una tasa de falta de recaída bioquímica a 7 años de 45%, en tanto que presentan una tasa de supervivencia específica por cáncer a 7 años de 91%.

Los resultados de este trabajo sólo demostraron mayor tasa de márgenes quirúrgicos positivos en los pacientes que presentaban los 3 factores diagnósticos. No obstante ello, la presencia de M+ no influyó sobre la RB y las supervivencia global y específica.

El valor de la neoadyuvancia hormonal en la PR sigue generando debate. Una revisión sistemática de Kumar y colaboradores<sup>16</sup> demostró que si bien la neoadyuvancia hor-

monal preoperatorio no mejora la supervivencia global (OR 1,11, 95% IC 0,67 a 1,85,  $p = 0,69$ ), sí mejora la tasa de M+ (OR 0,34, 95% IC 0,27 a 0,42,  $p < 0,00001$ ) y una mejora significativa en algunos parámetros patológicos como el compromiso ganglionar, la enfermedad órgano confinada y la estadificación patológica. Se demostró una reducción significativa límite en la tasa de recurrencia de la enfermedad en el grupo tratado con neoadyuvancia (OR 0,74, 95% IC 0,55 a 1,0,  $p = 0,05$ ). El uso de períodos más prolongados de hormonoterapia neoadyuvante, esto es 6 a 8 meses antes de la PR, se asoció con una reducción significativa en la tasa de M+ (OR 0,56, 95% IC 0,39 a 0,80,  $p = 0,002$ ). La deprivación androgénica luego de la cirugía no mejoró la supervivencia a 5 años (OR 1,50, 95% IC 0,79 a 2,85,  $p = 0,2$ ); sin embargo, en un estudio se informó de una mejoría de la supervivencia específica por cáncer en el grupo con terapia adyuvante ( $p = 0,001$ ). Además demostró una mejoría significativa en la tasa de supervivencia libre de enfermedad tanto a los 5 años (OR 3,73, 95% IC 2,30 a 6,03,  $p < 0,00001$ ) como a 10 años (OR 2,06, 95% IC 1,34 a 3,15,  $p = 0,0009$ ).

Para Gleave y colaboradores<sup>17</sup> de la Universidad de Columbia Británica, utilizando 8 meses de deprivación hormonal neoadyuvante, la tasa de recaída bioquímica luego de 5 años fue de 12% en los pacientes con un factor de alto riesgo y de 29% en aquellos con por lo menos dos factores de alto riesgo, comparado con un 6% en los pacientes de riesgo bajo o intermedio.

En nuestra serie, los pacientes con hormonoterapia pre o postoperatoria no presentaron mejores resultados en cuanto a tiempo a la recaída bioquímica, tasa de recaída bioquímica, supervivencia global y específica. Si bien los pacientes con neoadyuvancia hormonal y recaída bioquímica tuvieron mayor índice de progresión clínica que los otros grupos, este grupo presentó mayor PSA previo que los otros grupos.

En cuanto a la radioterapia adyuvante, estudios recientes han demostrado los beneficios en la supervivencia libre de recaída bioquímica de la RT post PR en pacientes con hallazgos patológicos desfavorables. Para Swanson y colaboradores de la Universidad de Texas<sup>18</sup> el agregar RT adyuvante post PR a los pacientes con factores de alto riesgo permite disminuir un 50% el riesgo de recaída bioquímica con respecto a la prostatectomía sola. En pacientes con PSA postoperatorio menor de 0,2 ng/ml, la tasa de recaída bioquímica a 10 años mejoró de 72% a 42%, la tasa de recaída local de 20% a 7%, y la tasa de recaída a distancia de 12% a 4%. Para los pacientes con PSA postoperatorio entre 0,2 ng/ml y 1,0 ng/ml mejoró la recaída bioquímica de 80% a 73%, la recaída local de 25% a 9%, y la tasa de recaída a distancia de 16% a 12%. En tanto que para el paciente con PSA postoperatorio mayor de 1 ng/

ml mejoró la recaída bioquímica de 94% a 100%, la tasa de recaída local de 28% a 9%, y la tasa de recaída a distancia de 44% a 18%.

Swanson y Thompson indican las causas posibles para la falta de empleo de la RT adyuvante en otro artículo<sup>19</sup> e incluyen: 1) que no todos los pacientes con M+ presentarán recaída, 2) existe un marcador biológico como el PSA que ayuda a predecir qué paciente está en riesgo antes de la recaída clínica, 3) algunos tumores que recaen localmente son biológicamente agresivos e invariablemente recaerán a distancia, 4) no existe evidencia segura de que la RT erradica la enfermedad, 5) aún cuando la enfermedad esté localmente controlada, la progresión a distancia puede no verse afectada, y 6) la toxicidad potencial puede ser mayor que el beneficio de la terapia adyuvante.

En esta serie de pacientes, aquellos tratados con radioterapia adyuvante no presentaron mejoría en la supervivencia global y específica por cáncer con respecto a las otras modalidades terapéuticas. Esto podría estar relacionado con que en nuestra serie los pacientes que recibieron el tratamiento trimodal tenían mayor proporción de Gleason > de 8, mayor tasa de T3 preoperatorio, mayor tasa de márgenes quirúrgicos, mayor de tasa de linfadenopatías e invasión perineural que los otros grupos. Si bien la p no fue significativa, existe una tendencia.

Van der Kwast y colaboradores<sup>20</sup> evalúan los resultados del estudio EORTC 22911 sobre pacientes con PR y factores de mal pronóstico que fueron aleatorizados a observación o RT adyuvante. La presencia de M+ fue el factor pronóstico más determinante de la supervivencia libre de recaída bioquímica. A 5 años de seguimiento, la radioterapia adyuvante previno 291 eventos por cada 1.000 pacientes con M+, en tanto que previno solamente 88 eventos por cada 1.000 pacientes con márgenes negativos. Los autores sugieren no realizar RT adyuvante en pacientes con márgenes negativos.

## CONCLUSIÓN

En este grupo particular de pacientes no se pudo demostrar mejores resultados en cuanto a tiempo a la RB, progresión clínica y recaída patológica entre los tres grupos con distintas modalidades terapéuticas. La supervivencia global y específica a 5 y 10 años fue similar en los tres grupos. La tasa de márgenes quirúrgicos positivos no estuvo influida por la modalidad terapéutica. La presencia en el preoperatorio de los tres factores de alto riesgo (PSA, T2c o mayor y Gleason de alto grado) fue predictiva de la presencia de márgenes quirúrgicos positivos y de mayor RB, pero no se pudo demostrar que los márgenes quirúrgicos positivos conlleven mayor RB y supervivencia global y es-

pecífica. Por último, los pacientes con RB en el grupo con neoadyuvancia seguido de PR presentaron mayor riesgo de progresión clínica. Sin embargo, en nuestra serie, la PR independientemente de su asociación con hormonoterapia o radioterapia, demostró una supervivencia global y específica actuarial a 10 años mayor del 50%, por lo cual, se la puede considerar una opción terapéutica válida para este grupo de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Albertsen, J.C. y col.: "20 year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer", *Jama*, 2005. 293(17):p. 2095-2101.
2. D'Amico, A.V. y col.: "Cancer specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate specific antigen era", *J Clin Oncol*, 2003.21(11):p.2163-2172.
3. D'Amico, A. V., Whittington, R., Malkowicz, S. B. y col.: "Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer", *JAMA*, 280: 969, 1998.
4. D'Amico, A.V. y col.: "Changing prostate-specific antigen outcome after surgery or radiotherapy for localized prostate cancer during the prostate -specific antigen era", *Int J. radiant oncol biol phys* 2002; 54:436.
5. D'Amico, A.V. y col.: "Evolution of the presentation and pathological and biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer diagnosed during the PSA era", *Urology* 2002; 60:458.
6. Thompson, I. M., Carrol, P. R., Carducci, M. A.: "Recommendations for defining and treating high risk localized prostate cancer", *J. Urol*, 176: S6-S10, 2006.
7. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML.: "Mayo Clinic validation of the D'Amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy". *J Urol*. 2008 Apr;179(4):1354-1360; discussion 1360-1361, *Epub* 2008 Mar 4.
8. Hernández DJ, Nielsen ME, Han M, Partin AW.: "Contemporary evaluation of the D'Amico risk classification of prostate cancer", *Urology* 2007 Nov;70(5):931-935.
9. Mitchell JA, Cooperberg MR, Elkin EP, Lubeck DP, Mehta SS, Kane CJ, Carroll PR.: "Ability of 2 pre-treatment risk assessment methods to predict prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: data from CaPSURE", *J Urol*. 2005 Apr;173(4):1126-1131.
10. Cooperberg MR, Cowan J, Broering JM, Carroll PR.: "High-risk prostate cancer in the United States, 1990-2007". *World J Urol*. 2008 Jun;26(3):211-218, *Epub* 2008 Mar 28.
11. Lodde M, Harel F, Lacombe L, Fradet Y.: "Substratification of high-risk localized prostate cancer treated by radical prostatectomy", *World J Urol*. 2008 Jun;26(3):225-229. *Epub* 2008 Mar 28.
12. Loeb S, Smith ND, Roehl KA, Catalona WJ.: "Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer", *Urology*. 2007 Jun;69(6):1170-1175.

13. Freedland SJ, Partin AW, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC.: "Radical Prostatectomy for Clinical", *Cancer* 2007; 109 (7): 1273-1278 Stage T3a Disease.
14. Rodríguez-Covarrubias F, Larre S, De La Taille A, Abbou CC, Salomon L.: "The outcome of patients with pathological Gleason score  $\geq 8$  prostate cancer after radical prostatectomy", *BJU Int.* 2008 Feb;101(3):305-307. Epub 2007 Oct 17.
15. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Frank I, Blute ML.: "Impact of prostate-specific antigen testing on the clinical and pathological outcomes after radical prostatectomy for Gleason 8-10 cancers", *BJU Int.* 2008 Feb;101(3):299-304. Epub 2007 Oct 8.
16. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD.: "Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localized and locally advanced prostate cancer", *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD006019.
17. Gleave ME, La Bianca SE, Goldenberg SL, Jones EC, Bruchovsky N, Sullivan LD.: "Long-term neoadjuvant hormone therapy prior to radical prostatectomy: evaluation of risk for biochemical recurrence at 5-year follow-up", *Urology.* 2000 Aug 1;56(2):289-294.
18. Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, Chin J, Messing E, Canby-Hagino E, Forman JD, Thompson IM, Crawford ED; SWOG 8794. "Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794", *J Clin Oncol.* 2007 Jun 1;25(16):2225-2229.
19. Swanson GP, Thompson IM.: "Adjuvant radiotherapy for high-risk patients following radical prostatectomy", *Urol Oncol.* 2007 Nov-Dec;25(6):515-519.
20. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, Bosset JF, Kurth KH, Schröder FH, Collette L; EORTC 22911: "Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911", *J Clin Oncol.* 2007 Sep 20;25(27):4178-4186.

## COMENTARIO EDITORIAL

Los autores presentaron un trabajo retrospectivo observacional, evaluando su experiencia con tres modalidades de tratamiento del cáncer de próstata localizado de alto riesgo. En trece años incluyen 130 pacientes, todos ellos tratados con prostatectomía radical, el primer grupo sin otro tratamiento, el segundo grupo con neoadyuvancia hormonal y el tercero además de la neoadyuvancia hormonal con radioterapia adyuvante.

El alto riesgo, si bien no definido por todos los autores de la misma forma, está significando una probabilidad estadística más elevada de recaída bioquímica, progresión, enfermedad sintomática o muerte por la enfermedad, y ninguna modalidad terapéutica por separado brinda por sí misma tasas de curación aceptables ante esta situación.

La prostatectomía radical permite al menos la mejor definición del paciente de alto riesgo, por brindar la mejor estadificación anatomopatológica. Si bien es sabido que como monoterapia aproximadamente la mitad de los pacientes puede recidivar en 10 años, la otra mitad puede estar curada, y las recidivas pueden detectarse precozmente por la simplicidad de la interpretación del PSA en los pacientes operados y ser tratadas en consecuencia, de acuerdo con el sitio de recaída.

El segundo grupo tratado con neoadyuvancia hormonal y prostatectomía radical, no mostró diferencias respecto del primer grupo. La observación es coincidente con dos estudios randomizados realizados por Soloway en EE.UU. en 1995<sup>1</sup> y por Klotz en Canadá en

1999<sup>2</sup>, que desechan todo beneficio de la HT en el tratamiento de este grupo de pacientes.

Finalmente el tercer grupo suma a la neoadyuvancia hormonal y la prostatectomía radical una RT adyuvante. Los autores tampoco demuestran algún beneficio real con este abordaje.

El presente estudio toma en cuenta no solamente la RB, sino la sobrevida general y cáncer específica. Si bien la RB significa falla del tratamiento, deberá tenerse en cuenta que hay trabajos que demuestran que solamente el 17% de los pacientes con RB post PR mueren por cáncer de próstata en un seguimiento mayor a 10 años<sup>3</sup>, por lo cual al evaluar los tratamientos no deberíamos perder de vista los objetivos finales de sobrevida y calidad de vida.

El problema a resolver con los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo está planteado, en espera de una respuesta. Cuando el abordaje primario es la RT, está demostrado con 7 estudios randomizados de Fase III que la hormonoterapia concomitante mejora los resultados.

Montie<sup>4</sup> publica en el *J. Urol* con mucho sentido común la justificación del abordaje primario con PR teniendo en cuenta que un importante número de pacientes, pese a ser de alto riesgo, podrán obtener la curación de su enfermedad, a lo cual podemos sumar la baja morbilidad del procedimiento, que se obtuvo gracias al perfeccionamiento de la técnica quirúrgica y cuidados perioperatorios en los últimos años.

Mientras tanto se están realizando varios estudios de neoadyuvancia hormonal con quimioterapia, algún trabajo de adyuvancia quimioterápica con mitoxantrona

se abandonó por la aparición de leucemias, no está claro si la adyuvancia con radioterapia es más efectiva que aquella RT indicada en los pacientes que ya presentan evidencias de enfermedad o cuál sería el modo y momento óptimo para implementar la HT.

Con la PR los aportes como el realizado en el presente trabajo confirman algunas hipótesis ya probadas y nos impulsan a buscar la forma de mejorar los resultados de la misma.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Soloway, MS., y col.: Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical

stage B2 (T2bNxM0) prostate cancer. The Lupron depot Neoadjuvant prostate cancer study group. *J Urol*, 1995. 154(2 Pt 1): p.424-428.

2. Klotz LH., y col.: CUOG randomized trial of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy: 36 month post-treatment PSA results. Canadian Urologic Oncology Group. *Urology*, 1999. 53(4): p:757-763.
3. Freedland, S. J., y cols.: Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*, 294: 433, 2005.
4. Montie, JE.: Initial therapy with radical prostatectomy for high risk localized prostate cancer. *J Urol*, 2006 176, p:27-29.

DR. JOSÉ J. ROZANEC

Docente Autorizado de Urología, UBA

Hospital Británico de Buenos Aires