

## Cáncer de próstata de alto riesgo

### Prostate cancer of high risk

Dr. Fernando P. Secin<sup>1</sup>.

Si bien el advenimiento del dosaje del antígeno prostático específico (PSA) sérico como herramienta de detección temprana del cáncer de próstata ha ocasionado una migración del estadio al momento del diagnóstico, sigue habiendo una sustancial proporción de pacientes que debutan con estadios localmente avanzados, algo que no siempre es evidente en los estudios complementarios a nuestro alcance.<sup>1</sup>

El manejo de estos pacientes representa un desafío para el especialista dada la ausencia de un abordaje terapéutico que haya sido demostradamente más eficaz que otros, y es aquí donde múltiples elementos deben tomarse en cuenta al momento de optar por algún tratamiento, como ser: la esperanza de vida, las ventajas y riesgos de cada alternativa terapéutica, combinada con los deseos y expectativas del paciente.

Es difícil establecer la superioridad de algún tratamiento sobre otro dada la ausencia de estudios randomizados. Asimismo, formular recomendaciones terapéuticas a partir de los estudios disponibles es una tarea delicada y compleja a la vez, debido a la falta de una definición certera de lo que realmente significa el cáncer de próstata de alto riesgo (CPAR). Basta con sólo revisar el trabajo de *Yossepowich y cols.* quienes encontraron en la literatura urológica múltiples formas de definir CPAR, lo que impactará sobre los resultados oncológicos.<sup>2</sup>

Peor aún, es sabido que casi la mitad de los pacientes que cumplen con criterios de alto riesgo preoperatorio (*Gleason* de la biopsia entre 8 y 10), terminan perteneciendo a grupos de riesgo intermedio luego de la prostatectomía (*Gleason* 7 o menos), lo cual complica hacer comparaciones entre modalidades terapéuticas que extraen la próstata (cirugía) y aquellas que no (radioterapia de fuente externa) a partir de los estudios disponibles.<sup>3</sup>

En principio, no hay un solo factor que pueda definir alto riesgo (PSA, *Gleason*, estadio clínico, número de biopsias positivas, porcentaje/mm de tumor, etc.), pero definitivamente debe haber ausencia de metástasis en los estudios por imágenes (tomografía axial computada, centellograma óseo y/o en la resonancia magnética nuclear).

No hay dudas de que los pacientes con CPAR con una expectativa de vida mayor de 5-10 años necesitarán recibir algún tratamiento debido a que la mayoría de ellos morirán por la enfermedad en caso de que sean dejados a su evolución natural.<sup>4</sup> Los pacientes con CPAR tiene aproximadamente 20 veces más chances de morir por la enfermedad que aquellos de bajo riesgo.<sup>5</sup> Es por ello que una sola modalidad terapéutica va a ser insuficiente en aproximadamente la mitad de los pacientes con CPAR, dado que ninguna modalidad terapéutica por sí misma es capaz de proveer tasas de curación aceptables.<sup>6</sup> Esto es algo que debe ser discutido en detalle con el paciente antes de establecer un plan terapéutico.

<sup>1</sup> Urólogo, oncólogo  
CEMIC, Buenos Aires.

Desde el cambio de milenio, se han publicado 7 estudios randomizados en Fase III que comparan el uso de la radioterapia de fuente externa con o sin el agregado de distintas formas de hormonoterapia.<sup>7-13</sup> Si bien todos ellos son conceptualmente similares, difieren entre sí en la duración y momento de comienzo y fin del tratamiento hormonal, tipo de medicación hormonal empleada, y dosis y campo de irradiación. La mayoría de ellos coinciden en que los pacientes con CPAR que opten por la radioterapia van a ver su supervivencia beneficiada por el agregado de tratamiento hormonal. Sin embargo, hay varios interrogantes que estos estudios dejan sin resolver, aunque su discusión escapa a los alcances de esta presentación:

1. ¿Cuál es el verdadero valor de la hormonoterapia neoadyuvante?
2. ¿Es la hormonoterapia de larga duración sola tan efectiva como su combinación con la radioterapia?
3. ¿Cuál es el valor del agregado de un antiandrógeno al bloqueo hormonal en el contexto del tratamiento radiante?
4. ¿Cuál es la duración ideal del tratamiento hormonal en estos pacientes?
5. ¿Podría el escalamiento de la dosis de radioterapia obviar la necesidad de la hormonoterapia?

Resumiendo, las ventajas del manejo inicial con Radioterapia en pacientes con CPAR son:

1. Ofrece mejores resultados cuando se la combina con tratamiento hormonal. Las tasas libres de progresión bioquímica se aproximan al 25% a 6 años de seguimiento<sup>12</sup> y las tasas de progresión libre de enfermedad 'clínica' ascienden de un 25% a casi un 50% en el mismo tiempo de seguimiento.<sup>7</sup>
2. Tiene mejores resultados con escalamiento de la dosis.<sup>14-16</sup>
3. No se incrementarían las reacciones adversas vesicales a mayores dosis.<sup>17</sup>
4. En caso de que el paciente *no* necesite una posterior prostatectomía de salvataje, se evitarían las potenciales complicaciones perioperatorias.

Las desventajas de la misma son:

5. La estadificación es poco certera, de manera que ni el paciente ni el especialista sabe exactamente el grado de compromiso prostático y ganglionar por cáncer.
6. No sólo se ocasiona una disfunción eréctil por la acción directa de la radiación, sino además, por la necesidad de coadministrar tratamiento hormonal, que en principio, debiera durar tres años si se siguen las recomendaciones del estudio randomizado rea-

lizado por *Bolla y cols.* (EORTC 22863).<sup>7,18</sup> La tasa de disfunción sexual eréctil (DE) en pacientes con función eréctil conservada antes de la radioterapia tratados con radioterapia de intensidad modulada sola (sin tratamiento hormonal) en el *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* entre 1999 y 2003 (dosis: 79 y 82 cGy) es del 50% al año del tratamiento. El agregado del tratamiento hormonal neoadyuvante durante 3 a 6 meses eleva estos valores a aproximadamente un 60% al mismo tiempo de seguimiento.<sup>19</sup> Las tasas de disfunción eréctil seguirán progresando a aproximadamente un 75% a los dos años. (Datos no publicados)

7. Hay complicaciones propias de la radioterapia (cistitis, tumores secundarios dentro de los 5 años del tratamiento)<sup>20-22</sup> y del escalamiento de la dosis (proctitis, etc.).<sup>23</sup>
8. Existe cierta evidencia de que los tumores secundarios pos radioterapia serían de mayor agresividad que aquellos que surgen en ausencia de la misma, particularmente los del urotelio.<sup>24,25</sup>
9. El PSA tiene menor sensibilidad para seguimiento postoperatorio que en pacientes tratados con cirugía.
10. Las complicaciones propias de la hormonoterapia no son menores, las que incluyen resistencia a la insulina, mayor tasa y frecuencia de eventos cardiovasculares, síndrome metabólico, ginecomastia, osteopenia, pérdida de masa muscular entre otras.<sup>26-35</sup>
11. La planimetría y técnica radiante pueden variar de paciente a paciente y de centro a centro.<sup>36-41</sup>
12. Uno de cada tres pacientes que recurren localmente luego de la radioterapia podrían ser exitosamente rescatados con prostatectomía, con tasas de éxito superiores cuando el PSA está por debajo de 4 ng/ml en pacientes seleccionados. Sin embargo, es una cirugía más demandante técnicamente, que conlleva un incremento en las tasas de incontinencia comparando con la prostatectomía radical en una próstata no irradiada.<sup>42</sup>

La segunda opción terapéutica con capacidad curativa en pacientes con CPAR es la prostatectomía radical, ya sea laparoscópica o a cielo abierto. Puede resultar obvio, pero cabe aclarar, que la misma debe incluir una completa resección de la próstata y las vesículas seminales, y la linfadenectomía pelviana extendida bilateral.

A diferencia del tratamiento radiante, la neoadyuvancia hormonal seguida de la intervención quirúrgica no ha probado ser eficaz en estudios randomizados y por lo tanto *no* es recomendada.<sup>43,45</sup> Incluso la administración de alguna forma de tratamiento hormonal

“hasta que el paciente se decida por algún tratamiento” es una conducta no sólo carente de fundamento oncológico, sino que además, expone al paciente a algunas de las posibles complicaciones ya mencionadas, varias de las cuales serían independientes de la dosis.<sup>26</sup>

Las ventajas del manejo inicial con prostatectomía radical en pacientes con CPAR son:

1. Estadificación patológica más certera
2. Dependiendo de la definición de alto riesgo empleada, las tasas libres de recidiva bioquímica y o de la necesidad de comenzar un tratamiento hormonal secundario oscila entre un 40% y un 80% a los 10 años de seguimiento.<sup>2,46,47</sup> En otras palabras, una significativa proporción de pacientes podrían evitar recibir tratamientos adyuvantes innecesarios (y el impacto que estos representan sobre los costos de salud y la calidad de vida), dado que el dosaje de PSA sérico es altamente sensible para el seguimiento y manejo postoperatorio.
3. La radioterapia de rescate ofrece tasas libres de progresión de hasta un 60% a 5 años cuando la misma es comenzada con valores de PSA posoperatorios menores de 0,51 ng/ml.<sup>48</sup>
4. Pacientes con metástasis ganglionar pelviana tienen tasas libres de recidiva bioquímica de hasta un 56% sin necesidad de tratamientos adicionales a 10 años de seguimiento.<sup>49</sup>
5. Las mejoras en la técnica quirúrgica han disminuido la morbilidad de la misma.<sup>1</sup>
6. Hay cierta evidencia de que los pacientes prostatectomizados podrían tener una mejor respuesta al tratamiento hormonal ulterior.<sup>50</sup>

Las desventajas de la misma son:

1. Hay un riesgo real de disfunción eréctil asociada con la necesidad de reseca parte de uno o ambos nervios cavernosos, lo cual dependerá de la cantidad y localización de los tacos positivos de la biopsia, la proporción (y o milímetros) de tumor que compromete cada uno de ellos, hallazgos al tacto rectal, o de ecografía o resonancia magnética nuclear con bobina endorrectal, espectrometría, etc. Esto también va a verse influido por la edad del paciente y la función eréctil preoperatoria.<sup>51</sup>
2. El potencial riesgo de incontinencia de orina de esfuerzo al año de la intervención debiera ser menor al 5% en manos experimentadas.<sup>1</sup>
3. La curva de aprendizaje puede depender del volumen de pacientes institucional o personal, pero paradójicamente, puede ser independiente de la experiencia previa, es decir, que un cirujano puede

cometer el mismo error técnico repetidas veces y nunca darse cuenta.<sup>52,53</sup>

4. La cirugía no está exenta de complicaciones perioperatorias (infección de la herida, infección urinaria, íleo, linfocelos, trombosis venosa profunda, sangrado, necesidad de transfusiones, entre otras).

En síntesis, aproximadamente la mitad de los pacientes con CPAR van a necesitar más de una forma terapéutica para controlar o paliar su enfermedad. Dada la ausencia de estudios comparativos, no hay forma de establecer la superioridad de un tratamiento sobre el otro. La forma “inicial” de tratamiento dependerá no sólo de la expectativa de vida del paciente, sino además, de su pormenorizada y equilibrada comprensión de las ventajas y desventajas de cada opción terapéutica. En caso de que el paciente opte por el tratamiento radiante, éste deberá incluir neoadyuvancia hormonal y tratamiento adyuvante por 3 años.<sup>7,18</sup> La prostatectomía radical *sola* podría ofrecer tasas de control de la enfermedad de hasta un 50%, evitando en ellos el sobretratamiento hormonal o radiante y sus potenciales complicaciones. Estos quedarían preservados para ser utilizados precozmente en caso de recurrencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Otori, M. y P.T. Scardino: Localized prostate cancer. *Curr Probl Surg*, 2002. 39(9): p. 833-957.
2. Yossepowitch, O., y col.: Secondary Therapy, Metastatic Progression, and Cancer-Specific Mortality in Men with Clinically High-Risk Prostate Cancer Treated with Radical Prostatectomy. *Eur Urol*, 2007.
3. Donohue, J.F., y col.: Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: long-term outcome and incidence of pathological downgrading. *J Urol*, 2006. 176(3): p. 991-995.
4. Albertsen, P.C., J.A. Hanley, y J. Fine: 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *Jama*, 2005. 293(17): p. 2095-2101.
5. 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.
6. Vicini, F.A., y col.: An interinstitutional and interspecialty comparison of treatment outcome data for patients with prostate carcinoma based on predefined prognostic categories and minimum follow-up. *Cancer*, 2002. 95(10): p. 2126-2135.
7. Bolla, M., y col.: Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet*, 2002. 360(9327): p. 103-106.
8. D'Amico, A.V., y col.: 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for

- patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *Jama*, 2004. 292(7): p. 821-827.
9. Denham, J.W., y col.: Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2005. 6(11): p. 841-850.
  10. Hanks, G.E., y col.: Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol*, 2003. 21(21): p. 3972-3978.
  11. Pilepich, M.V., y col.: Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology*, 1995. 45(4): p. 616-623.
  12. Pilepich, M.V., y col.: Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. 50(5): p. 1243-1252.
  13. Roach, M., 3rd, y col.: 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(10): p. 1904-1911.
  14. Dearnaley, D.P., y col.: Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *Br J Cancer*, 2005. 92(3): p. 488-498.
  15. Dearnaley, D.P., y col.: Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2007. 8(6): p. 475-487.
  16. Kuban, D.A., y col.: Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 70(1): p. 67-74.
  17. Pollack, A., y col.: Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. 53(5): p. 1097-1105.
  18. Bolla, M., y col.: Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med*, 1997. 337(5): p. 295-300.
  19. Zelefsky, M.J., y col.: Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 2006. 176(4 Pt 1): p. 1415-1419.
  20. Brenner, D.J.: Induced second cancers after prostate-cancer radiotherapy: no cause for concern? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 65(3): p. 637-639.
  21. Brenner, D.J. y col.: Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer*, 2000. 88(2): p. 398-406.
  22. Kry, S.F., y col.: The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. 62(4): p. 1195-1203.
  23. Kuban, D., y col.: Hazards of dose escalation in prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. 57(5): p. 1260-1268.
  24. Sandhu, J.S., y col.: Clinical characteristics of bladder cancer in patients previously treated with radiation for prostate cancer. *BJU Int*, 2006. 98(1): p. 59-62.
  25. Bostrom, P.J., y col.: Bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer: detailed analysis of pathological features and outcome after radical cystectomy. *J Urol*, 2008. 179(1): p. 91-95; discussion 95.
  26. D'Amico, A.V., y col.: Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol*, 2007. 25(17): p. 2420-2425.
  27. Keating, N.L., A.J. O'Malley, y M.R. Smith: Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24(27): p. 4448-4456.
  28. Lage, M.J., B.L. Barber, y R.A. Markus: Association between androgen-deprivation therapy and incidence of diabetes among males with prostate cancer. *Urology*, 2007. 70(6): p. 1104-1108.
  29. Roach, M., 3rd, Regarding the influence of adjuvant suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarction: how real is the risk? *J Clin Oncol*, 2007. 25(33): p. 5325-5326; author reply 5326.
  30. Shahinian, V.B., y col.: Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med*, 2005. 352(2): p. 154-164.
  31. Shahinian, V.B., y col.: Risk of the "androgen deprivation syndrome" in men receiving androgen deprivation for prostate cancer. *Arch Intern Med*, 2006. 166(4): p. 465-471.
  32. Smith, M.R., Osteoporosis and obesity in men receiving hormone therapy for prostate cancer. *J Urol*, 2004. 172(5 Pt 2): p. S52-6; discussion S56-7.
  33. Smith, M.R., H. Lee, and D.M. Nathan, Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(4): p. 1305-1308.
  34. Smith, M.R., y col.: Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23(31): p. 7897-7903.
  35. Tsai, H.K., y col.: Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Inst*, 2007. 99(20): p. 1516-1524.
  36. Corletto, D., y col.: Inverse and forward optimization of one- and two-dimensional intensity-modulated radiation therapy-based treatment of concave-shaped planning target volumes: the case of prostate cancer. *Radiother Oncol*, 2003. 66(2): p. 185-195.
  37. De Meerleer, G.O., y col.: Radiotherapy of prostate cancer with or without intensity modulated beams: a planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 47(3): p. 639-648.
  38. Dubois, D.F., y y col.: Intraobserver and interobserver variability of MR imaging- and CT-derived prostate volumes after transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy. *Radiology*, 1998. 207(3): p. 785-789.
  39. Patel, R.R., y col.: Rectal dose sparing with a balloon ca-

- theter and ultrasound localization in conformal radiation therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol*, 2003. 67(3): p. 285-294.
40. Smith, W.L., y col.: Prostate volume contouring: a 3D analysis of segmentation using 3DTRUS, CT, and MR. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. 67(4): p. 1238-1247.
  41. South, C.P., y col.: A Comparison of Treatment Planning Techniques Used in Two Randomised UK External Beam Radiotherapy Trials for Localized Prostate Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2008. 20(1): p. 15-21.
  42. Bianco, F.J., Jr., y col.: Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. 62(2): p. 448-453.
  43. Klotz, L.H., 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.
  44. Soloway, M.S., y col.: Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxM0 prostate cancer: 5-year results. *J Urol*, 2002. 167(1): p. 112-116.
  45. Soloway, M.S., 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.
  46. Bastian, P.J., y col.: Clinical and pathologic outcome after radical prostatectomy for prostate cancer patients with a preoperative Gleason sum of 8 to 10. *Cancer*, 2006. 107(6): p. 1265-1272.
  47. Carver, B.S., y col.: Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *J Urol*, 2006. 176(2): p. 564-568.
  48. Stephenson, A.J., y col.: Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*, 2007. 25(15): p. 2035-2041.
  49. Boorjian, S.A., y col.: Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol*, 2007. 178(3 Pt 1): p. 864-70; discussion 870-871.
  50. Thompson, I.M., y col.: Impact of previous local treatment for prostate cancer on subsequent metastatic disease. *J Urol*, 2002. 168(3): p. 1008-1012.
  51. Rabbani, F., y col.: Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. *J Urol*, 2000. 164(6): p. 1929-1934.
  52. Vickers, A.J., y col.: Effects of Pathologic Stage on the Learning Curve for Radical Prostatectomy: Evidence That Recurrence in Organ-Confined Cancer Is Largely Related to Inadequate Surgical Technique. *Eur Urol*, 2008.
  53. Vickers, A.J., y col.: The surgical learning curve for prostate cancer control after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst*, 2007. 99(15): p. 1171-1177.