

Cáncer de próstata localizado: ¿Operar, irradiar u observar?

Localized Prostate Cancer: Operate, Radiate or Observe?

Fernando P. Secin

Servicio de urología del CEMIC. CABA, Argentina.

Hamdy y colaboradores¹ publicaron recientemente los resultados del estudio ProtecT, un estudio prospectivo, en el que se aleatorizaron hombres de entre 50 y 69 años de edad con cáncer de próstata localizado, detectado principalmente mediante elevación del antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen*, PSA) a tres formas de tratamiento: 1) prostatectomía radical (n=553); 2) vigilancia activa (n=545); y 3) radioterapia de fuente externa combinada con un corto período de hormonoterapia neoadyuvante (n=545). Este estudio se inició en el año 1999, con resultados que abarcan hasta el año 2009.

El resultado principal de este estudio fue que no hubo diferencias en la supervivencia global o la supervivencia específica por cáncer a 10 años de seguimiento entre los tres grupos. Sin embargo, los pacientes que fueron asignados a vigilancia activa llegaron a presentar el doble de riesgo de desarrollar metástasis por la enfermedad, y/o aproximadamente dos veces y medio más riesgo de padecer progresión de la enfermedad, en comparación con los otros dos brazos de tratamiento. El número total de fallecidos por la enfermedad fue menor a lo esperado, observando 8 óbitos dentro de los asignados a observación activa, 5 entre los operados y 4 entre los sometidos a radioterapia.

Por lo tanto, con mayor tiempo de seguimiento (y mayor número de eventos), se podría anticipar una diferencia en la mortalidad como resultado de estas observaciones. Asimismo, casi un tercio de los pacientes sometidos a

cirugía terminó presentando extensión extraprostática en la pieza de anatomía patológica. Es de esperar una similar proporción en los otros dos brazos del estudio, pacientes que probablemente tengan un peor destino a más largo plazo en ausencia de un tratamiento radical.

Lamentablemente, los resultados no se estratificaron según la severidad de la enfermedad o la gradación de Gleason, algo que facilitaría la identificación de grupos de riesgo y la comparación de resultados de acuerdo con el riesgo inicial de la enfermedad. En la actualidad, la mayoría de los pacientes que optan por la vigilancia activa tiene enfermedad de bajo o muy bajo riesgo (pacientes con puntaje de Gleason ≤ 6 , PSA < 10 ng/ml y ausencia de nódulo visible o palpable), de manera que la no estratificación de resultados según el grupo de riesgo hace que la vigilancia activa pueda tener peores resultados en este estudio de los que realmente debiera tener en pacientes adecuadamente seleccionados.

Por el contrario, un 12% de los pacientes asignados a vigilancia activa recibió otra forma de tratamiento dentro de los 9 meses de asignación del mismo. Esto podría hacer lucir algo mejor a los resultados de vigilancia activa dado que el tratamiento estadístico fue según intención de tratar. Esta forma de analizar los resultados incluye a todos los pacientes en los grupos en los que fueron aleatoriamente asignados, independientemente de que cumplieran, o no, los criterios de inclusión, independientemente del tratamiento que realmente

recibieran y de que abandonaran el tratamiento o se desviarán del protocolo .

Una forma de evitar el sesgo que podría introducir el análisis por intención de tratar es efectuar el denominado “análisis de sensibilidad”, que consiste en asignar a todos los pacientes perdidos del grupo experimental la peor de las respuestas, y a los del grupo control, la mejor, y evaluar cuánto cambia el resultado del ensayo con estas asignaciones. El verdadero resultado debiera estar entre este extremo “conservador” y el otro extremo del análisis, sin incluir las pérdidas². El análisis de sensibilidad de este estudio no modificó los resultados obtenidos en el análisis primario.

Por tal motivo, es de esperar una nueva publicación que muestre los resultados estratificados por grupo de riesgo y que permita estimar verdaderamente cuánto riesgo añadido existe de desarrollar enfermedad metastásica y/o progresión de la enfermedad en una población de bajo o muy bajo riesgo tratada con vigilancia activa.

En cuanto a la histórica pregunta acerca de qué forma terapéutica (rayos o cirugía) es mejor para el tratamiento del cáncer de próstata localizado, este estudio mostró que no hubo diferencias de resultados a 10 años. Dicho esto, se observó algo más del doble de fracasos del tratamiento inicial en los pacientes sometidos a radioterapia (n=55) comparado con aquellos tratados con cirugía (n=18); sin embargo, esto no ha impactado en la sobrevida específica por cáncer dentro de los primeros 10 años de seguimiento. Esta falta de diferencias también debe ser tomada con cautela, dado no sólo por las diferentes definiciones de progresión para pacientes irradiados y operados, sino, además, porque los pacientes que recibieron radioterapia lo hicieron con una tecnología tridimensional sumado a 3 a 6 meses de tratamiento hormonal concomitante. En la actualidad, el tratamiento hormonal concomitante de corta duración se recomienda sólo en pacientes de riesgo intermedio (puntaje Gleason de 7 y/o nódulo palpable o visible confinado a la cápsula prostática y/o PSA entre 10 y 20 ng/ml), no así en los de bajo riesgo. El 78% de los pacientes tratados con radioterapia presentó un puntaje Gleason de 6 en la biopsia, sólo el 11% presentó un PSA >10 ng/ml y el 79% no tenía nódulo palpable o visible (estadío T1c). En otras palabras, más de tres cuartas partes (¾) de los pacientes asignados a radioterapia reunía criterios de bajo riesgo, pero recibió el tratamiento que tradicionalmente se ofrece a los pacientes de riesgo intermedio.

Sea como fuere, traducido en números, estos resultados indican que habría que tratar a 27 pacientes con cirugía y a 33 con radiación para prevenir uno que desarrolle enfermedad metastásica en el transcurso de los primeros 10 años de seguimiento. Asimismo, 9 pacientes debieran ser tratados con radioterapia o cirugía para evitar que uno padezca progresión de la enfermedad.

Es menester destacar que aproximadamente la mitad de los decesos en los pacientes que fallecieron por otras causas ocurrió por neoplasias de otra índole, seguido de enfermedad cardiovascular. El urólogo debe estar atento a estas cuestiones e informar debidamente al paciente, especialmente a aquellos en riesgo, como para poder tomar medidas preventivas y/o direccionar a los pacientes a los especialistas correspondientes.

Por primera vez, disponemos de nivel de evidencia 1 de un estudio aleatorizado de tres brazos que compara resultados entre cirugía, radioterapia y vigilancia activa en pacientes con cáncer de próstata diagnosticados mayoritariamente por elevación del PSA sérico. Este importante estudio muestra que la sobrevida global o la sobrevida específica por cáncer debieran ser similares a 10 años de seguimiento sin importar la modalidad terapéutica. Es obvio que estos resultados podrían modificarse con mayor tiempo de seguimiento, y deben ser puestos en el contexto no sólo de la morbilidad que pudiese ofrecer cada tratamiento, incluyendo lo vinculado al desarrollo de metástasis en los pacientes con mayor riesgo de progresión³, sino, además, de la disponibilidad de una técnica quirúrgica y/o radiación adecuada y/o complacencia del paciente para la vigilancia activa. Sea como fuere, estos resultados tienen una implicancia directa e inmediata en aquellos pacientes con cáncer de próstata localizado y una expectativa de vida por debajo de la década.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, y cols.; ProtecT Study Group. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13; 375 (15): 1415-24.
2. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ*. 1999 Sep 11; 319 (7211): 670-4.
3. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, y cols.; ProtecT Study Group. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13; 375: 1425-37.