

Evaluación de pacientes con cáncer de próstata en control o vigilancia activa: resultados preliminares

Evaluation of patients with prostate cancer in active surveillance: preliminary results

Montes de Oca, Luis Fernando; Chernobilsky, Víctor; Savignano, Sebastián; Borghi, Marcelo, Becher Edgardo

Centro de Urología CDU. Buenos Aires, Argentina.

Introducción: El valor de la detección temprana del cáncer de próstata localizado (CPL) es discutible pues puede generar un sobrediagnóstico y un eventual sobretratamiento. El objetivo del presente trabajo es evaluar los resultados del seguimiento a mediano plazo de pacientes con CPL tratados con vigilancia activa (VA).

Material y métodos: Entre enero de 2001 y diciembre de 2008 fueron evaluados 48 pacientes con CPL tratados mediante VA. Criterios de inclusión: 1) Pacientes hasta 75 años de edad; 2) PSA ≤ 10 ng/ml; 3) Estadio clínico T1c o T2a; 4) No más de 2 biopsias positivas; 5) No más de 50% de cáncer en alguno de los cilindros; 6) Seguimiento mínimo 12 meses. Se consideró como fin de VA el inicio de cualquier tratamiento, quirúrgico, radiante o farmacológico.

Resultados: Edad promedio: 60,8 años (48-75 años); PSA promedio: 7,6 ng/ml. El estadio clínico fue T1c en 40 (83%) de los casos y T2a en 8 (17%). Seguimiento promedio: 38 meses (12 a 96). El PSA promedio al final del seguimiento fue de 9,17 ng/ml. En 8 (16,6%) se realizó una nueva biopsia. 40 pacientes continuaron con VA. Requirieron tratamiento 8 (16,6%) pacientes: 2 recibieron bloqueo hormonal intermitente; a uno se le realizó cirugía; un paciente recibió radioterapia y en 4 casos se indicó braquiterapia. El motivo de la finalización de la VA fue progresión del PSA en 5 pacientes, en 2 fue decisión del paciente y en un caso el aumento del patrón de Gleason en la nueva biopsia. Un solo paciente murió por otra causa a los 65 meses de seguimiento.

Conclusión: La VA en pacientes seleccionados es una alternativa válida en la era contemporánea. Requiere un seguimiento estricto con tacto rectal, PSA y es aconsejable la realización de una nueva biopsia prostática.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata, vigilancia activa.

Introduction: It is installed the real discussion about the value of early detection of localized prostate cancer (LPC) because in many cases there is an over diagnosis with the eventual over treatment. The purpose of this study was to evaluate the results of medium-term follow-up in patients with LCP treated with active surveillance (AV).

Material and methods: Between January 2001 and December 2008 were evaluated 48 patients with LPC were treated by AV. Inclusion criteria: 1) Patients up to 75 years of age; 2) PSA ≤ 10 ng/ml; 3) Clinical stage T1c or T2a; 4) Not more than two positive biopsies; 5) Not more than 50% of cancer in one of the cylinders; 6) Follow-up at least 12 months. The start of any treatment, surgical, pharmacological or radiant was considered the end of AV.

Results: The mean age was 60.8 years (48-75 years) and mean PSA 7.6 ng/ml. Clinical stage was T1c in 40 (83%) of cases, T2a in 8 (17%). Follow-up was 38 months (range 12-96 months). The mean PSA at the end of follow-up was 9.17 ng/ml. In 8 (16.6%) were performed a new biopsy of the prostate. 37 patients continued with AV. Only 8 patients required treatment (16.6%): 2 received intermittent androgen deprivation therapy, one radical prostatectomy, one received external beam radiation and brachytherapy indicated in 4 cases. The reason for the end of the AV was PSA progression in 5 patients, in 2 cases was the decision of the patient and in one case because increasing Gleason pattern in the repeat biopsy. One patient died of cause unrelated to prostate cancer at 65 months follow-up.

Conclusion: The AV in selected patients is a valid alternative in the contemporary era. It requires close monitoring with digital rectal examination, PSA and it is a recommendation to perform a new prostate biopsy.

KEY WORDS: Localized prostate cancer, active surveillance.

Aceptado en Julio de 2010
Conflictos de interés: ninguno

Accepted on July 2010
Conflicts of interest: none

Correspondencia
Email: vch@cdu.com.ar

INTRODUCCIÓN

El advenimiento del antígeno prostático específico (PSA) ha provocado un incremento notable en el diagnóstico del cáncer de próstata localizado (CPL). Aún en esta época se discute el verdadero valor de la detección temprana del CPL, ya que en muchos casos se produce un sobrediagnóstico con el eventual sobretratamiento. En otras palabras, "diagnosticar una enfermedad que no merece ser diagnosticada y tratar una enfermedad que no merece ser tratada"^{1,2}. El gran desafío de los próximos años será distinguir, a través de algún tipo de marcador, aquellos pacientes que requerirán tratamiento con la consiguiente disminución de la mortalidad por cáncer de próstata de los pacientes con tumores clínicamente no significativos. Hoy en día contamos con parámetros como ser el valor del PSA, patrón de Gleason, estadio clínico, número de biopsias positivas y porcentaje de cáncer en la biopsia que nos facultaría la selección de un grupo de pacientes para no ser tratados y entrar en un programa de vigilancia activa (VA). El objetivo del presente trabajo es evaluar los resultados del seguimiento a mediano plazo de pacientes con CPL en los cuales se optó por control o vigilancia activa.

MATERIAL Y MÉTODO

Durante el período comprendido entre enero de 2001 y diciembre de 2008 fueron evaluados un total de 65 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata localizado tratados mediante vigilancia activa. Fueron establecidos los siguientes criterios de inclusión: 1) Pacientes hasta 75 años de edad; 2) PSA igual o menor a 10 ng/ml; 3) Estadio clínico T1c o T2a; 4) No más de 2 biopsias positivas; 5) No más de 50% de cáncer en alguno de los cilindros; 6) Seguimiento mínimo 12 meses. Del total de pacientes evaluados fueron seleccionados 48 para este reporte. Los restantes 17 no cumplieron los criterios de inclusión o fueron perdidos en el seguimiento. Todos los pacientes realizaron controles periódicos con PSA y tacto prostático cada 6 meses. Se recomendó la realización de una nueva biopsia prostática con un mínimo de 12 tomas entre los 6 y 12 meses. Todas las muestras fueron evaluadas por el mismo patólogo. El tacto rectal fue realizado por urólogos con experiencia en oncología. En la entrevista inicial se consignó clara y detalladamente los fundamentos del control y vigilancia además de las diferentes terapéuticas del CPL como ser la prostatectomía radical, radioterapia externa y braquiterapia con semillas de Iodo 125. Se consideró como fin de la vigilancia activa el inicio de cualquier tratamiento para el cáncer de próstata, sea quirúrgico, radiante o farmacológico.

RESULTADOS

Del total de 48 pacientes incluidos en el estudio, la edad promedio fue de 60,8 años (rango entre 48 a 75 años) y el PSA promedio de 7,6 ng/ml. El estadio clínico fue T1c en 40 (83%) de los casos y T2a en 8 (16,6%). El tiempo de seguimiento promedio fue de 38 meses (rango 12 a 96 meses). El promedio de PSA al final del seguimiento fue de 9,17 ng/ml. El número de pacientes a los cuales se les realizó una nueva biopsia prostática fue de 8 (16,6%), siendo el diagnóstico en 3 casos de hipertrofia prostática benigna. De los restantes 5 pacientes, 4 presentaron el mismo patrón de Gleason con número de biopsia y porcentaje de tumor en los cilindros igual o menor a la biopsia inicial y sólo uno mostró un patrón de Gleason mayor al previo.

Del total de 48 pacientes, 40 continuaron en vigilancia activa sin complicaciones relacionadas con el cáncer de próstata y sólo 8 (16,6%) requirieron tratamiento: 2 pacientes recibieron bloqueo hormonal intermitente; a un paciente se le realizó una prostatectomía radical; un paciente recibió radioterapia externa y en 4 casos se indicó braquiterapia (Figura 1). El motivo de la finalización de la VA fue progresión del PSA en 5 pacientes, en 2 casos decisión del paciente y en un caso el aumento del patrón de Gleason en la nueva biopsia. Un solo paciente murió por causa no relacionada a cáncer de próstata a los 65 meses de seguimiento.

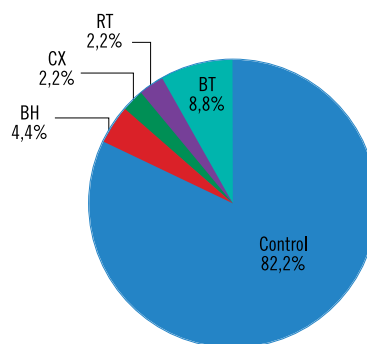


Figura 1. Evolución de pacientes en vigilancia: BH, bloqueo hormonal; CX, cirugía; RT, radioterapia; BT, braquiterapia.

DISCUSIÓN

La VA implica un monitoreo activo de la enfermedad y solamente tratarlo si existe progresión de la enfermedad³⁻⁵. El objetivo de esta conducta no intervencionista es limitar la morbilidad producida tanto por la enfermedad como por los tratamientos invasivos, asumiendo que la progresión de la enfermedad será muy lenta y que en determinados pacientes el tratamiento local definitivo brindará escaso o nulo beneficio. Es interesante mencionar dos aspectos con respecto a la VA. El primero es que esta opción terapéutica es poco frecuente como tratamiento en la oncología en general, siendo el cáncer de próstata unas de las pocas patologías oncológicas que lo permiten. El segundo elemento es que tradicionalmente se consideraba a la VA sólo en pacientes con expectativa de vida corta. Sin embargo, existen evidencias que muestran a la VA como una opción a considerar también en pacientes con expectativas de vida mayores, ya que en cierto grupo de pacientes los resultados en la expectativa de vida a 10 años es similar a los de la prostatectomía radical y la radioterapia^{6,7}. Albertsen y cols. mostraron en un estudio poblacional a largo plazo que la progresión del cáncer de próstata dependía fundamentalmente del grado de diferenciación tumoral y la edad de diagnóstico. Tumores bien diferenciados presentaron escasa mortalidad a 15-20 años⁸. En un estudio prospectivo de 88 pacientes, Patel y cols. concluyen que, en pacientes con factores de riesgo favorable, la VA puede ser una opción al tratamiento local curativo y cerca de la mitad de los pacientes no experimentó progresión en 10 años, dado que sólo un 36% presentó progresión objetiva. En aquellos que progresaron, el tratamiento local realizado fue eficaz⁹. Varios reportes retrospectivos muestran que entre un tercio y la mitad de pacientes de bajo riesgo con régimen de VA no requieren un tratamiento durante los 5 años siguientes al diagnóstico¹⁰⁻¹³ (Tabla 1). Asimismo, no se ha encontrado

diferencia en los especímenes de prostatectomía en pacientes diferidos en el tiempo u operados tempranamente¹⁰. En nuestra serie, observamos que más de las tres cuartas partes de los pacientes vigilados se mantuvieron sin tratamiento durante el tiempo.

Los aspectos más importantes a tener en cuenta en el seguimiento de estos pacientes y la necesidad de realizar algún tratamiento se basan en la elevación de PSA, la progresión clínica o patológica en una nueva biopsia¹⁴⁻¹⁶. Es importante realizar nuevas biopsias ya que pueden existir factores adversos no demostrados en la primera biopsia¹⁷. Es menester mencionar la posibilidad de sub-estadificación de los pacientes. Anteriormente, hemos reportado que un 28,8% de los pacientes que cumplían criterios para ingresar a un programa de VA en la evaluación de riesgo preoperatoria presentaron características más agresivas cuando se analizaron las piezas de prostatectomía radical¹⁸. Las ventajas de la VA incluyen evitar los efectos adversos de una terapia definitiva, que puede no ser necesaria ya que el cáncer indolente no recibiría un tratamiento innecesario. Las desventajas serían la oportunidad de perder una posibilidad curativa o que el cáncer pueda progresar o producir una metástasis antes de iniciar el tratamiento, la ansiedad de vivir con un tumor no tratable así como la necesidad de controles y biopsias periódicas. Este trabajo presenta como déficit el bajo índice de pacientes a los que se les realizó una nueva biopsia entre los 6 y 12 meses. Los motivos han sido criterio del médico tratante o negativa del paciente. La realización de biopsia prostática a un número mayor de pacientes nos hubiera permitido valorar la existencia o no probable progresión local con más datos. Sin embargo, es importante recalcar que la supervivencia específica por cáncer de próstata en esta cohorte evaluada ha sido muy elevada.

Autor	Características de los pacientes	Porcentaje sin tratamiento
Warlick ¹⁰	Bajo riesgo y <3 biopsias +	75% en 2,8 años
Zeitman ¹¹	Bajo, intermedio y alto riesgo	56% en 5 años
Carter ¹²	Bajo riesgo y <4 biopsias +	27% en 4 años
Klotz ¹³	Bajo e intermedio riesgo	66% en 5 años
Montes de Oca	Bajo riesgo y ≤2 biopsias +	82% en 3,1 años

Tabla 1. Evolución de pacientes en vigilancia.

CONCLUSIÓN

La vigilancia activa en pacientes seleccionados es una alternativa válida para la era contemporánea. Requiere un seguimiento estricto con tacto rectal, PSA y es aconsejable la realización de una nueva biopsia prostática.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, y cols. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009;360:11320.
2. Andriole GL, Grubb RL, Buys SS, y cols. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009;360:1310.
3. Johansson JE, Andren O, Andersson SO, y cols. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004;291:2713-2719.
4. Patel MI, DeConcini DT, Lopez-Corona E, y cols. An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. *J Urol.* 2004;171:1520-1524.
5. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, y cols. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:1977-1984.
6. Fleming C, Wasson JH, Albertsen PC, y cols. A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. Prostate Patient Outcomes Research Team. *JAMA* 1993;269:2650-2658.
7. Johansson JE. Expectant management of early stage prostatic cancer: Swedish experience. *J Urol.* 1994;152:1753-1756.
8. Albertsen PC, Hanley JA, Finn J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293:2095-2101.
9. Patel MI, DeConcini DT, Lopez-Corona E, y cols. An Analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. *J Urol.* 2004;171:1520-1524.
10. Warlick C, Trock B, Lands P, y cols. Delayed vs immediate surgical intervention and prostate cancer outcome. *J Natl cancer Inst.* 2006;98(5):355-357.
11. Zietman AL, Thakral H, Wilson L, y cols. Conservative management of prostate cancer in the prostate specific era: the incidence and course of subsequent therapy. *J Urol.* 2001;166(5):1702-1706.
12. Carter CA, Donahue T, Sun L, y cols. Temporarily deferred therapy (watchful waiting for men younger than 70 years and with low-risk localized prostate cancer in the prostate specific era. *J Clin Oncol.* 2003;21(21):4001-4008.
13. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer. *Urol Oncol.* 2006;24(1):46-50.
14. Choo R, Klotz L, Danjoux C, y cols. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol.* 2002;167:1664-1669.
15. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: Initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol.* 1997;79:235-246.
16. Carter HB, Walsh PC, Landis P, y cols. Expectant management of nonpalpable prostate cancer with curative intent: preliminary results. *J Urol.* 2002;167:1231-1234.
17. Jeldres C, Suardi N, Walz J, y cols. Validation of the contemporary Epstein criteria for insignificant prostate cancer in European men. *Eur Urol.* 2008;54:1306.
18. Barusso G, Chernobilsky V, Savignano S, Borghi M, Becher E, Elsner B, Montes de Oca LF. Análisis de las piezas de prostatectomía radical de pacientes con cáncer de próstata considerado de bajo potencial de malignidad. *Rev Arg de Urol* 2008;73,1.

COMENTARIO EDITORIAL

Los autores analizan sus resultados en vigilancia activa por 7 años en 48 pacientes.

Los criterios de inclusión fueron pacientes hasta 75 años, PSA igual o menor a 10 ng/ml, estadio clínico T1c o T2a, no más de dos cilindros positivos, no más de 50% de cáncer en los cilindros positivos y seguimiento mínimo de 12 meses. Esta elección es la comúnmente utilizada por otros autores.

Establecen claramente sus resultados y en la actualidad mantienen un 82% de los pacientes en vigilancia.

Con la utilización del PSA, la tasa de detección de cáncer de próstata aumentó en forma creciente en los últimos 20 años.

El tratamiento óptimo para pacientes con cáncer de próstata localizado es una controversia aún no resuelta.

Los tratamientos incluyen la prostatectomía radical y la terapia radiante. La vigilancia activa representa una alternativa al tratamiento. Se ha descrito inicialmente como una estrategia de manejo en pacientes ancianos con estadios iniciales¹.

El grupo de pacientes estudiados pertenecen a un grupo joven que aparentemente tienen una supervivencia mayor a 10 años a partir del diagnóstico.

Khatami y cols. analizan en un grupo escandinavo si diferir la prostatectomía tiene un efecto negativo en pacientes comparado con la cirugía inmediata. Veintiséis pacientes fueron seguidos en forma expectante y luego intervenidos quirúrgicamente 23,4 meses después del diagnóstico. No encontraron diferencia en los grupos cuando compararon volumen tumoral, penetración capsular, grado de Gleason y recurrencia bioquímica².

En la actualización de resultados, el Scandinavian Prostate Cancer Group-4 mantiene la conclusión de que la prostatectomía radical reduce la mortalidad por cáncer de próstata y el riesgo de metástasis con pequeño o no gran incremento en beneficio 10 o más años después de la cirugía³.

Klotz y cols. analizan 450 pacientes con una media de seguimiento de 6,8 años, utilizan como uno de las variantes para evaluar el fracaso de la vigilancia el tiempo de duplicación de PSA (PSA doubling time) de 3 años o menos. Este fue asociado con un riesgo alto de fracaso bioquímico⁴.

El presente trabajo incluye una herramienta válida de discusión con los pacientes con cáncer de próstata localizado como forma de tratamiento además de la quirúrgica o radiante.

Ricardo M. Nardone
Urólogo Consultor
Instituto de Oncología A. H. Roffo
Departamento de Urología

BIBLIOGRAFÍA

1. Mohamad E. Allaf y H. Ballentine Carter. Update on watchful waiting for prostate cancer. *Current Opinion in Urology* 2004;14:171-175.
2. Khatami A, Damber JE y cols. Does initial surveillance in early prostate cancer reduce the chance of cure by radical prostatectomy? A case control study. *Scand J Urol Nephrol.* 2003;37:213-217.
3. Anna Bill-Axelson y cols. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 Randomized. *Trial J Natl Cancer Ins.* 2008;100:1144-1154.
4. Laurence Klotz y cols. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2009;28:126-131.