

Irradiación posprostatectomía del cáncer de próstata. Un análisis preliminar

Dr. Felix Leborgne*, Bioest. Julieta Mezzerá†,
Dr. José Leborgne Deus‡, Dr. Sergio Aguiar‡

Departamento de Radioterapia del Hospital Italiano, Montevideo, Uruguay

Resumen

Se estudiaron los resultados de la irradiación posprostatectomía radical por cáncer de próstata. Se analizaron 62 pacientes consecutivos tratados entre 1994 y 2002. Veinte pacientes fueron irradiados en forma adyuvante por presentar factores de riesgo elevado de recidiva local posoperatoria, y 42 por recaídas bioquímicas luego de la cirugía (17 de ellos presentaban una recidiva palpable en la pelvis). La sobrevida actuarial libre de recaída bioquímica, la sobrevida causa específica y la sobrevida global a los cinco años luego de la irradiación fueron 90%, 100% y 100% para pacientes tratados con radioterapia adyuvante, y 45%, 97% y 95% para los pacientes tratados con radioterapia de rescate, respectivamente. En estos últimos, cuando no se empleó hormonoterapia asociada, la comprobación de descenso del nivel de antígeno protático específico (PSA) a los 50 Gy orienta hacia un mejor control bioquímico. Las complicaciones tardías urinarias fueron más frecuentes que cuando se emplea solamente la radioterapia como tratamiento radical de inicio.

Palabras clave: NEOPLASMAS DE PRÓSTATA - radioterapia.
PROSTATECTOMÍA.

Introducción

El uso generalizado de la determinación de niveles sanguíneos de antígeno prostático específico (PSA) en la población asintomática desde comienzos de 1990, ha permitido diagnosticar cánceres prostáticos localizados en mayor proporción que en la prevalencia histórica. Todavía no hay una demostración clara que el uso del PSA en poblaciones asintomáticas haya disminuido la mortalidad por cáncer prostático. La mayor parte de estos pacientes serán sometidos a prostatectomía o radioterapia (RT). La recaída bioquímica postratamientos radicales sin signos

de recidiva a distancia es un fenómeno nuevo en aumento en todo el mundo y consecuencia de la mayor indicación de tratamiento de las formas localizadas del cáncer prostático.

Es difícil determinar el beneficio real de los tratamientos radicales de las formas localizadas de cáncer prostático debido al curso indolente de la mayor parte de los casos y a la presencia de causas competitivas de mortalidad en una población de edad relativamente avanzada. Las causas de mortalidad no por cáncer de próstata estarán influyendo en todos los estados evolutivos de la enfermedad, tanto en la población con cáncer que todavía no se ha diagnosticado, en los tratados en remisión bioquímica, en los que presenten recaída bioquímica luego del tratamiento inicial y en los que presenten metástasis clínicamente evidentes. La mortalidad por cáncer de próstata, por el contrario, sólo se va a presentar en el último grupo, y particularmente en pacientes poscastración.

Debido a las dificultades en juzgar la eficacia de los tratamientos radicales en base a la mortalidad, se ha generalizado el uso de la determinación de los niveles de PSA postratamiento como sustitutivo de índices de curación de la enfermedad. Cuando se produce una recaída bioquímica posprostatectomía, es posible ofrecer a los pacien-

*Director. Instituto de Radiología y Centro de Lucha contra el Cáncer, Centro Hospitalario Pereira Rossell.

† Bioestadística. Departamento de Bioestadística, Hospital Italiano.

‡ Radioterapeuta, Hospital Italiano.

Correspondencia: Dr. Felix Leborgne

Casilla Postal 6571, 11.100 Montevideo, Uruguay

E-mail: flebor@adinet.com.uy

Recibido: 22/12/04.

Aceptado: 7/9/05.

tes una segunda instancia potencialmente curativa con RT. La RT también puede ser empleada en pacientes con factores de riesgo altos de recidiva posprostatectomía. Tampoco se ha establecido si efectivamente la irradiación prolonga la sobrevida en estas dos instancias, pero múltiples trabajos recientes orientan hacia una tendencia en un mejor control bioquímico de la enfermedad.

En este trabajo se analizan los resultados de la RT de rescate en pacientes con recaída bioquímica posprostatectomía y de la RT adyuvante en pacientes operados con factores de alto riesgo de recidiva.

Material y método

Se analizaron 62 pacientes operados de cáncer de próstata tratados con RT en el Hospital Italiano de Montevideo, consecutivamente entre diciembre de 1994 y julio de 2002.

Veinte pacientes recibieron RT adyuvante posoperatoria y 42 RT de rescate. La mediana de edad fue de 64 años (rango 50-75). En comparación, la mediana de edad de pacientes tratados radicalmente con RT solamente en nuestra experiencia previa fue de 70 años⁽¹⁾. De los pacientes, 3% tenían una prótesis de cadera; 10% presentaron una incontinencia severa, 21% moderada y 69% eran continentes. La mediana del *score* de Gleason en la pieza de prostatectomía fue de 7 (rango 5-9). El resto de las características patológicas figura en la tabla 1, ambos grupos presentaban una incidencia elevada de factores que se consideran adversos para el pronóstico.

Diecisiete (40%) de los 42 pacientes con recaída bioquímica tratados con RT de rescate tenían además una recidiva pelviana palpable. En sólo tres de los 17 (18%) con recidiva palpable se obtuvo confirmación histopatológica de recidiva a nivel de la anastomosis uretral. Los pacientes sometidos a RT de rescate tenían niveles posoperatorios de PSA >0,02 ng/ml y en ascenso luego de al menos ocho meses después de la prostatectomía.

La mediana de tiempo transcurrido entre la prostatectomía y el inicio de la RT fue de tres meses para la RT adyuvante (rango 1-9) y de diez meses para la RT de rescate (rango 6-68). En la RT adyuvante recomendamos espe-

rar entre tres y seis meses para recuperar la continencia urinaria previo a la irradiación.

El volumen de irradiación incluyó el lecho de prostatectomía hasta la pared pelviana. Las cadenas ganglionares pelvianas se irradiaron cuando hubo evidencia patológica o imagenológica de adenopatías metastásicas. Se administró una mediana de dosis al punto International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU)⁽²⁾ de 64,74 Gy para RT adyuvante (rango 64-72) y una mediana de 72 Gy para la RT de rescate (rango 60-78) por cuatro campos. En algunos pacientes tratados con RT de rescate sin bloqueo androgénico de inducción o concomitante, se determinó el nivel de PSA a los 50 Gy, para condicionar la dosis total. En pacientes con signos de recidiva pelviana palpable se efectuó un volumen de sobreimpresión con RT conformal tridimensional. Se utilizaron aceleradores lineales de 6 y 15 MV (Clinac 6/00 y 2100 CS, Varian Medical Systems, Palo Alto, California, USA).

El objetivo primario analizado fue la sobrevida libre de recaída bioquímica. Los objetivos secundarios fueron la sobrevida global, la sobrevida causa específica, y las complicaciones alejadas. El análisis univariado se efectuó comparando grupos de pacientes usando el test chi cuadrado con un grado de libertad. El programa estadístico SPSS (SPSS Inc. Chicago) fue empleado para la determinación de las curvas de sobrevida. Se aplicó el consenso de ASTRO^(3,4) para determinar la recaída bioquímica: tres elevaciones sucesivas de PSA luego del nadir y clasificación como evento entre la fecha del nadir y de la primera recaída de PSA (se aplica, por lo tanto, un sistema de retrodatación del evento). Las curvas de sobrevida actuariales se calcularon con el método de Kaplan-Meier⁽⁵⁾. La comparación entre curvas se realizó con el log rank test⁽⁶⁾. La significación fue definida como $p < 0,05$.

Las complicaciones tardías se determinaron de acuerdo a la clasificación de RTOG/LENT⁽⁷⁾ y su probabilidad actuarial (Kaplan-Meier) fue estimada computando el evento de más alta gradación en cada paciente.

Los pacientes fueron seguidos cada seis meses luego del tratamiento con una determinación de PSA y un examen digital rectal hasta el 1° de julio de 2004.

Tabla 1. Características de pacientes

	RT adyuvante	RT de rescate
n	20	42
PSA preoperatorio ng/ml (mediana)	9,6	11
rango	3,8-27	4,4-175
Penetración capsular	80%	69%
Márgenes +	45%	26%
Vesículas seminales +	40%	36%
Extensión extracapsular	45%	28%
Ganglios +	5%	9,5%

RT: radioterapia; PSA: antígeno prostático específico

Resultados

No hay pacientes perdidos de vista. La media de seguimiento para todos los pacientes fue de 49 meses. La media de seguimiento para pacientes con RT adyuvante fue de 51 meses y para los de RT de rescate 47 meses. La supervivencia actuarial libre de recaída bioquímica, supervivencia causa específica y supervivencia global a los cinco años para pacientes tratados con RT adyuvante fue de: 90% (IC 95%: 0,747-0,998), 100% y 100%, respectivamente. La supervivencia actuarial libre de recaída bioquímica, supervivencia causa específica, y supervivencia global a los cinco años para los pacientes tratados con RT de rescate fue de: 45% (IC 95%: 0,259-0,628), 97% y 95%, respectivamente (figuras 1,2,3). En este último grupo de pacientes los que iniciaron la RT de rescate con valores de PSA ≤ 2 ng/ml obtuvieron un control bioquímico a los cinco años de 53% (IC 95%: 0,289-0,742), versus 32% (IC 95%: =0,027-0,610) para los que comenzaron su tratamiento con PSA >2 ng/ml ($p=NS$) (figura 4).

En diez pacientes con RT de rescate cuyo PSA fue determinado al momento de recibir 50 Gy de su tratamiento radiante (en ausencia de bloqueo androgénico), seis de siete que mostraron un descenso de su PSA en relación con el nivel previo a la RT obtuvieron un control bioquímico (86%) versus ninguno de tres pacientes que no presentaron descenso de su PSA (0%). También en pacientes tratados con RT de rescate, 10 de 17 (59%) con recidivas pelvianas palpables se controlaron bioquímicamente, versus 12 en 25 (48%) sin recidivas palpables ($p=NS$).

Solamente hubo un paciente con una complicación rectal tardía grado 2 en el grupo de RT de rescate (1,6% sobre el total de pacientes). El total de complicaciones urinarias tardías grados 2 a 4 fue de nueve pacientes (14%). La distribución del tipo de complicaciones urinarias se muestra en la tabla 2.

Discusión

Entre 20% a 53% de los pacientes sufren una recaída bioquímica dentro de los primeros diez años de la prostatectomía. De los que recaen, 77% lo hace dentro de los primeros dos años⁽⁸⁾. Las recaídas están relacionadas con factores de riesgo tales como estadio clínico, *score* de Gleason, PSA inicial, bordes positivos, extensión

extracapsular e invasión perineural. El centellograma óseo no es un procedimiento precoz para la detección de metástasis a distancia porque sólo 5% son positivos con valores de PSA <40 ng/ml. La mediana entre la recaída bioquímica y la aparición de metástasis es de ocho años. La mediana entre la recaída bioquímica y la muerte por metástasis es de 13 años.

Es difícil precisar la eficacia de la RT posprostatectomía porque la RT adyuvante será inútil en pacientes que no vayan a recaer a pesar de su alto riesgo de recidiva, y en aquellos que si recaen sólo la harán a distancia, no en la pelvis. En lo que respecta a la RT de rescate, la RT será inútil en pacientes que tengan metástasis a distancia con o sin recidiva pelviana. Partin y colaboradores y Stephenson y colaboradores^(9,10) han observado que un tiempo de duplicación de PSA <10 meses orienta hacia una recaída a distancia.

RT adyuvante

Catton y colaboradores⁽¹¹⁾, en una revisión de la literatura de 11 publicaciones con un total de 781 pacientes irradiados con dosis entre 48 y 66,3 Gy, encontraron que el control bioquímico resultó entre 51% y 91%. El ensayo clínico EORTC 22911 sobre 1.005 pacientes T3N0 operados randomizados entre RT adyuvante de 60 Gy u observación, el control bioquímico fue respectivamente 72% y 52% ($p<0,0001$)⁽¹²⁾. Otros autores han confirmado recientemente la utilidad de la RT adyuvante⁽¹³⁻¹⁵⁾.

RT de rescate

MacDonald y colaboradores, en una revisión de la literatura de nueve publicaciones con un total de 297 pacientes con recidiva palpable en la pelvis, irradiados con dosis entre 60 y 70 Gy, encontraron que el control bioquímico osciló entre 0% y 56%⁽¹⁶⁾. Catton y colaboradores, en una revisión de la literatura de 13 publicaciones con un total de 635 pacientes irradiados con una dosis mediana de 64,8 Gy, encontraron que la tasa de control bioquímico fue de 21% a 57%. El control bioquímico fue mayor si el nivel de PSA previo a la RT de rescate fue $<1-2$ ng/ml⁽¹¹⁾. El tiempo de duplicación de PSA luego de la recidiva se ha considerado un factor pronóstico. El control bioquímico a los cuatro años fue de 81% y 37% para tiempos de duplicación de

Tabla 2. Complicaciones vesicales tardías grados 2-4 (RTOG/LENT)

	RT adyuvante	RT de rescate	Total (%)
Litiasis	0	1	1 (1,6)
Dilataciones	0	2	2 (3)
RTU	3	1	4 (6)
Uretrotomía	0	2	2 (3)
Total	3 (15%)	6 (14%)	9 (14)

RT: radioterapia; RTU: resección transuretral; RTOG/LENT: Radiation Therapy Oncology Group/Late Effects Normal Tissue Task Force

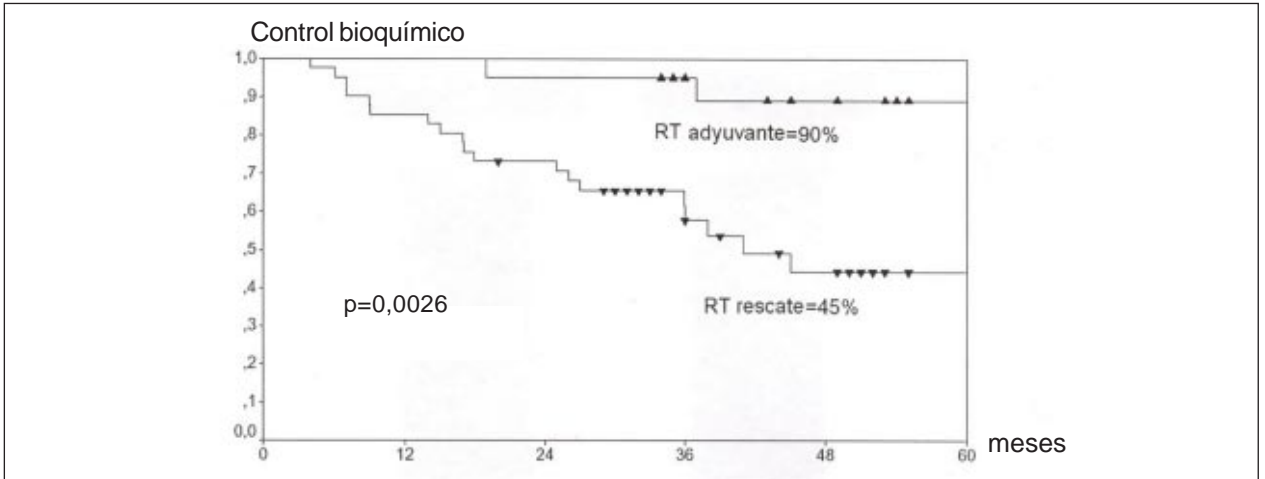


Figura 1. Sobrevida actuarial libre de recaída bioquímica. (RT=radioterapia)

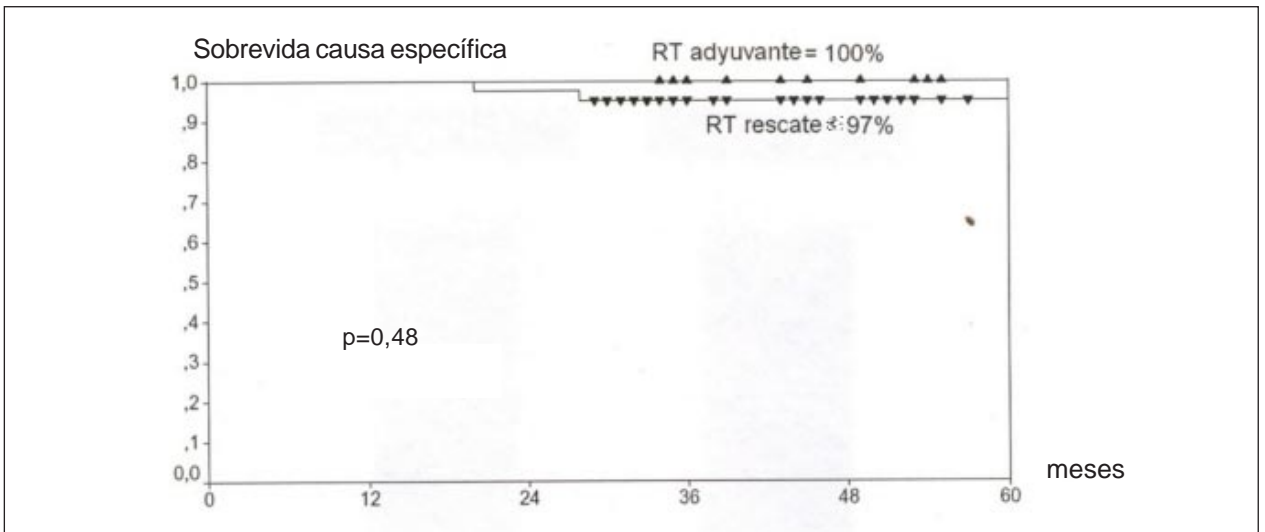


Figura 2. Sobrevida actuarial causa específica. (RT=radioterapia)

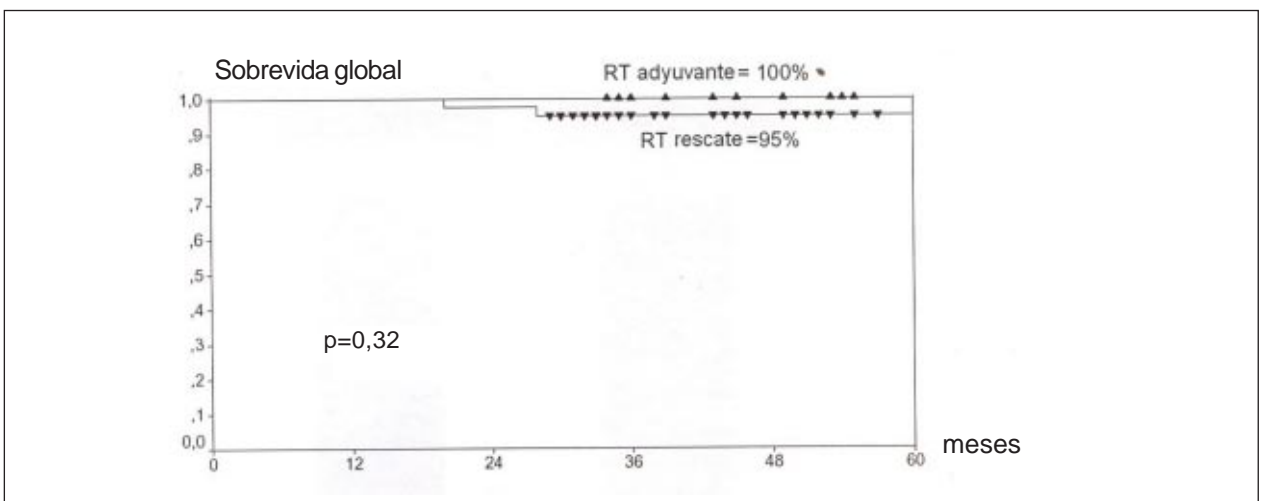


Figura 3. Sobrevida actuarial global. (RT=radioterapia)

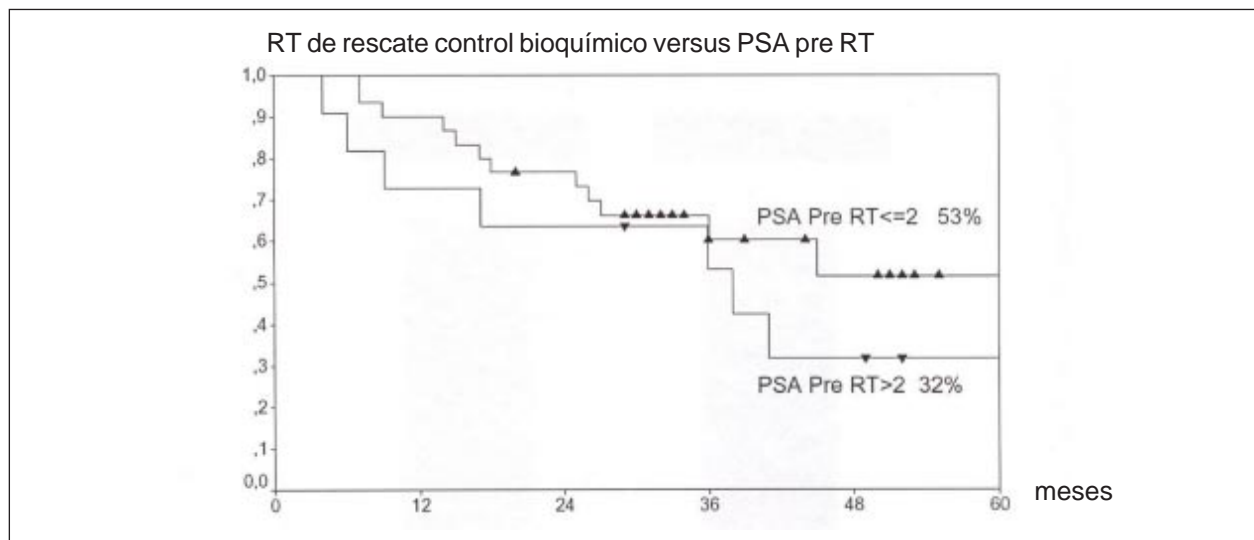


Figura 4. Sobrevida actuarial libre de recaída bioquímica para radioterapia de rescate, en función del nivel de PSA (antígeno prostático específico) previo a la irradiación (p=NS). (RT=radioterapia).

PSA >10 ng/ml y <10 ng/ml, respectivamente⁽¹⁶⁾. Buskirk y colaboradores han presentado los resultados de Mayo Clinic, Jacksonville: 46% de 368 pacientes lograron un control bioquímico a los cinco años con RT de rescate⁽¹⁷⁾. Otros autores también han confirmado la utilidad de la RT de rescate^(14,18,19). La administración de hormonoterapia todavía no se ha demostrado beneficiosa⁽¹⁹⁾.

Discusión sobre la serie de pacientes analizada

No hubo una diferencia importante en el control bioquímico de pacientes con o sin recidiva palpable en la pelvis (59% versus 48%). Probablemente los pacientes con recidivas palpables tengan menor incidencia de metástasis a distancia. Sin embargo, MacDonald y colaboradores obtuvieron 27% de controles bioquímicos a cinco años en pacientes con recidivas palpables⁽¹⁶⁾.

La utilidad de la determinación del nivel de PSA antes de terminar la irradiación puede utilizarse como un factor pronóstico en pacientes con pocas probabilidades de curarse con RT de rescate debido a la presencia de metástasis a distancia subclínicas y de esta forma evitar administrarles una dosis de radiación más elevada. Ninguno de los tres pacientes de esta serie sin descenso en su PSA a los 50 Gy curaron. Este es un hecho poco conocido. Una observación algo parecida ya fue señalado por Do y colaboradores⁽²⁰⁾. Estos autores obtuvieron 90% de control bioquímico a los cuatro años en pacientes sin cambios del nivel de PSA a los 45 Gy, comparado con 22% de control bioquímico cuando el PSA ascendió a los 45 Gy.

En esta serie de pacientes las complicaciones tardías grados 2-4 fueron 0% para el recto y 9,6% para las urinarias. En nuestra experiencia previa con RT radical solamente, las complicaciones rectales fueron 1,4% y las urinarias 1,2%⁽¹⁾. La diferencia entre las tasas de complicaciones tardías urinarias grados 2-4 fue significativa (p<0,0001). El aumento de complicaciones urinarias de la

RT luego de la prostatectomía también fue confirmado en la serie de 176 pacientes de la Mayo Clinic, Jacksonville. Observaron que siete de las ocho complicaciones grados 3-4 fueron urinarias, todas estenosis uretrales manejadas con dilataciones⁽²¹⁾.

Conclusiones

De esta serie reducida de pacientes irradiados posprostatectomía, con un seguimiento limitado a una media de 49 meses, y de la revisión de la literatura se puede deducir que: 1) existe una fracción de pacientes con alto riesgo de recidiva posprostatectomía o con recaída bioquímica posprostatectomía, cuya recaída estará limitada solamente al lecho de prostatectomía, y estos podrán beneficiarse de RT posoperatoria; 2) en esta serie se obtuvo con RT adyuvante en pacientes con alto riesgo de recidiva un control bioquímico a cinco años de 90%, y con RT de rescate de recaídas bioquímicas un control de 45%; 3) las complicaciones urinarias tardías de RT posprostatectomía están significativamente aumentadas en relación con las observadas con RT radical exclusiva como tratamiento primario.

Summary

The results of radiotherapy after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate were reviewed. Sixty two consecutive patients treated from 1994 through 2002 were analysed. Twenty patients received adjuvant radiotherapy due to high risk factors for local recurrence following surgery, and 42 patients received postoperative irradiation for biochemical failure after prostatectomy (17 of these patients had also a palpable recurrence in the pelvis). The five-year actuarial free survival from biochemical failure, cause specific survival and overall survival were 90%, 100% and 100% for patients treated with adjuvant radiotherapy, and 45%, 97% and 95% for those treated

with salvage radiotherapy, respectively. In this latter group, when no hormone therapy was added to irradiation, the finding of a decline in their PSA levels at 50 Gy showed a trend towards an improved biochemical control. Late urinary complications after radiotherapy were more frequent than those observed after radical radiotherapy alone as primary treatment.

Résumé

On a analysé les résultats de la radiothérapie après la prostatectomie pour cancer de la prostate, à partir de 62 patients consécutifs traités entre 1994 et 2002. Vingt malades ont été irradiés sous forme adjuvante en raison de facteurs de risques élevés de récurrence locale postopératoire, et 42 suite à des rechutes biochimiques après l'opération (17 d'entre eux présentaient une récurrence palpable au pelvis). La survie actuarielle sans rechute biochimique, celle pour cause spécifique ainsi que la survie globale après cinq ans suite à l'irradiation, ont été respectivement de 90, 100 et 100% pour les patients traités avec la radiothérapie adjuvante, et de 45, 97 et 95% pour les patients traités avec la radiothérapie de sauvetage. Pour ces derniers, quand on n'a pas utilisé d'hormonothérapie associée, la preuve de la baisse du niveau de PSA aux 50 Gy a montré un meilleur contrôle biochimique. On a pu observer que les complications urinaires tardives furent beaucoup plus élevées que lorsque on emploie la radiothérapie seule comme traitement radical dès le début.

Bibliografía

1. **Leborgne F, Leborgne JH, Zubizarreta E, Ortega B, Leborgne Deus J, Leborgne F, et al.** Cáncer localizado de próstata: experiencia de diez años con radioterapia conformal tridimensional. *Rev Med Uruguay* 2004; 20(3): 193-201.
2. **International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU).** ICRU Report 50. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Washington: ICRU, 1993.
3. **American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel.** Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(5): 1035-41.
4. **Thames H, Kuban D, Levy L, Horwitz EM, Kupelian P, Martínez A, et al.** Comparison of alternative biochemical failure definitions based on clinical outcome in 4839 prostate cancer patients treated by external beam radiotherapy between 1986 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(4): 929-43.
5. **Kaplan EL, Meier P.** Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc* 1958; 53: 457-81.
6. **Mantel N.** Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50(3): 163-70.
7. **Storey MR, Pollack A, Zagars G, Smith L, Antolak J, Rosen I.** Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(3): 635-42.
8. **Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC.** Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281(17): 1591-7.
9. **Eisenberger CF, Walsh PC, Eisenberger MA, Chow NH, Partin AW, Mostwin JL, et al.** Incidental non-Hodgkin's lymphoma in patients with localized prostate cancer. *Urology* 1999; 53: 175-9.
10. **Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, Kattan MW, Butler EB, The BS, et al.** Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* 2004; 291(11): 1325-32.
11. **Catton C, Gospodarowicz M, Warde P, Panzarella T, Catton P, McLean M, et al.** Adjuvant and salvage radiation therapy after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. *Radiother Oncol* 2001; 59(1): 51-60.
12. **Bolla M, van Poppel H, Collette L, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al.** Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005; 366(9485): 572-8.
13. **Choo R, Hruby G, Hong J, Hong E, DeBoer G, Danjoux C, et al.** Positive resection margin and/or pathologic T3 adenocarcinoma of prostate with undetectable postoperative prostate-specific antigen after radical prostatectomy: to irradiate or not? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(3): 674-80.
14. **Cozzarini C, Bolognesi A, Ceresoli GL, Fiorino C, Rossa A, Bertini R, et al.** Role of postoperative radiotherapy after pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy: a single institute experience of 415 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(3): 674-83.
15. **Taylor N, Kelly JF, Kuban DA, Babaian RJ, Pisters LL, Pollack A.** Adjuvant and salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(3): 755-63.
16. **MacDonald OK, Schild SE, Vora SA, Andrews PE, Ferrigni RG, Novicki DE, et al.** Salvage radiotherapy for palpable, locally recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(5): 1530-5.
17. **Buskirk SJ, Pisansky S, Schild K, Prussak T, Igel T, Wehle R, et al.** Results of salvage radiation therapy for a rising serum prostate specific antigen level following radical prostatectomy for prostate cancer. Abstract N°161. Prostate Cancer Symposium, 2005.
18. **Kirkpatrick JP, Calingaert B, Clough RW, Oleson JR, Quaranta BP, Hahn CA et al.** Adjuvant and salvage radiotherapy following radical prostatectomy. Abstract N° 2190. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2004; 60(Supl): S450-1.
19. **Katz MS, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, Fuks Z, Hummer A et al.** Predictors of biochemical outcome with salvage conformal radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *JCO* 2003; 21: 483-9.
20. **Do T, Giatry Dave G, Parker R, Kagan R.** Serum PSA Evaluations during salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical failures as prognosticators for treatment outcomes. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1220-5.
21. **Collie AC, Buskirk SJ, Wehle MJ, Young PR, Petrou SP, Broderick GA et al.** Evaluation of chronic toxicity following radiation therapy for patients with a rising PSA status post prostatectomy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2004; 60(Supl): S478.