

Irradiación posprostectomía radical. Confirmación de resultados preliminares previos

Dres. Felix Leborgne*, Sergio Aguiar*, Bioest. Julieta Mezzerat†,
Dr. José H. Leborgne*

Departamento de Radioterapia del Hospital Italiano y de la Clínica Dres. Leborgne.
Montevideo, Uruguay

Resumen

Introducción: se estudiaron los resultados de la irradiación posprostectomía radical por cáncer de próstata.

Material y método: se analizaron 131 pacientes consecutivos tratados entre 1994 y 2004. Treinta y ocho pacientes fueron irradiados en forma adyuvante por presentar factores de riesgo elevado de recidiva local posoperatoria, y 93 por recaídas bioquímicas luego de la cirugía (59 de ellos presentaban una recidiva palpable en la pelvis).

Resultados: 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 97% para los pacientes tratados con radioterapia adyuvante, y 65%, 95% y 90% para los pacientes tratados con radioterapia de rescate, respectivamente. En estos últimos, cuando no se hubiere empleado hormonoterapia asociada, la comprobación de descenso del nivel de antígeno prostático específico (PSA) a los 50 Gy orienta hacia un mejor control bioquímico. Las complicaciones tardías urinarias fueron más frecuentes que cuando se empleó solamente la radioterapia como tratamiento radical de inicio.

Conclusiones: los resultados obtenidos confirman las tendencias observadas en una publicación preliminar previa sobre los beneficios de la radioterapia posprostectomía.

Palabras clave: NEOPLASMAS DE PRÓSTATA - radioterapia.
PROSTATECTOMÍA.

Introducción

En una publicación previa⁽¹⁾ se analizaron los resultados preliminares de la radioterapia de rescate en pacientes con recaída bioquímica posprostectomía y de la radioterapia adyuvante posoperatoria en pacientes operados con factores de alto riesgo de recidiva, sobre una población de 62 pacientes tratados. El presente análisis se refiere a una serie mayor de pacientes, 131, y con un seguimiento más prolongado. El objeto de este análisis es determinar si los resultados obtenidos en la publicación preliminar pueden ser sustentados en el tiempo.

* Médicos radioterapeutas del Departamento de Radioterapia del Hospital Italiano y de las Clínicas Dres. Leborgne.

† Bioestadística Departamento de Radioterapia del Hospital Italiano y de las Clínicas Dres. Leborgne.

Correspondencia: Dr. Felix Leborgne
Casilla postal 6571, 11100. Montevideo, Uruguay.
Correo electrónico: flebor@adinet.com.uy

Recibido: 12/07/06

Aceptado: 09/10/06

Material y método

Se analizaron 131 pacientes consecutivos operados de cáncer de próstata tratados con radioterapia (RT) en el Departamento de Radioterapia del Hospital Italiano y de la Clínica Dres. Leborgne de Montevideo, entre diciembre de 1994 y julio de 2004.

La mediana de tiempo transcurrido entre la prostatectomía y el inicio de la RT fue de 2,5 meses para la RT adyuvante (rango 1-9) y de 10 meses para la RT de rescate (rango 8-68). En la RT adyuvante recomendamos esperar entre tres y seis meses para recuperar la continencia urinaria previo a la irradiación.

La técnica de irradiación fue descripta previamente⁽¹⁾. Se utilizaron aceleradores lineales de 6 y 15 MV (Clinac 6/00 y 2100 CS, Varian Medical Systems, Palo Alto, California, Estados Unidos). Las medianas de dosis administradas fueron de 64,5 Gy (rango 64-72) para los tratamientos adyuvantes y de 70 Gy (rango 60-78) para la RT de rescate. De los pacientes con evidencia operatoria o imagenológica de adenopatías pelvianas, cinco recibieron también irradiación a las cadenas ganglionares pelvianas hasta 44 Gy. Un paciente en el grupo adyuvante y ocho pacientes en el grupo de rescate recibieron además hormonoterapia de duración menor a seis meses.

El objetivo primario analizado fue la supervivencia libre de recaída bioquímica. Los objetivos secundarios fueron la supervivencia global, la supervivencia 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 del análisis multivariado del modelo de Cox⁽²⁾ y para la determinación de las curvas de supervivencia. Se aplicó el consenso de la Sociedad Americana de Radioterapia Oncológica (ASTRO)^(3,4) para determinar la recaída bioquímica:

ca: 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 supervivencia 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 2006.

Resultados

Treinta y ocho pacientes recibieron RT adyuvante posoperatoria y 93 RT de rescate. Ninguno de estos pacientes tenía evidencia de metástasis a distancia previo a la irradiación. La mediana de edad fue de 64 años (rango 47-76). En comparación, la mediana de edad de pacientes tratados radicalmente con RT solamente, en nuestra experiencia, previa fue de 70 años⁽⁸⁾. De los pacientes, 2% tenían una prótesis de cadera, 12% presentaron una incontinencia severa posoperatoria, 26% moderada y 62% eran continentes. La mediana del *score* de Gleason en la pieza de prostatectomía fue de 7 (rango 4-9). El resto de las características patológicas figura en la tabla 1; ambos grupos presentan una incidencia elevada de factores que se consideran adversos para el pronóstico.

Treinta y cuatro (37%) de los 93 pacientes con recaída bioquímica tratados con RT de rescate tenían, además, una recidiva pelviana palpable. Se obtuvo confirmación histopatológica de la recidiva en sólo seis pacientes, cuatro de ellos en los 34 pacientes que tenían una recidiva pelviana palpable. Los pacientes sometidos a RT de rescate tenían niveles posoperatorios de antígeno prostático específico (PSA) $> 0,02$ y en ascenso luego de al menos ocho meses después de la prostatectomía.

Se perdieron de vista dos pacientes del grupo de RT de rescate en remisión bioquímica luego de tres años de seguimiento. La mediana de seguimiento para todos los pacientes fue de 62 meses. La mediana de seguimiento para pacientes con RT adyuvante fue de 66 meses y para los de RT de rescate 54 meses.

La supervivencia actuarial libre de recaída bioquímica, supervivencia causa específica, y supervivencia global a los cinco años fue de 90% (índice de confianza (IC) 95%: 0,7862-0,998), 100% y 97% para pacientes tratados con RT adyuvante, y de 65% (IC 95%: 0,527-0,762), 95% y 90% para los pacientes tratados con RT de rescate (figuras 1,2 y 3). En este grupo de pacientes los que iniciaron la RT de rescate

Tabla 1. Características de pacientes

	RT adyuvante	RT de rescate
n	38	93
PSA preoperatorio ng/ml (mediana)	9	11
rango	3-76	3,8-200
Penetración capsular	79%	61%
Márgenes +	77%	43%
Vesículas seminales +	43%	31%
Extensión extracapsular	37%	26%
Ganglios +	2,6%	8,6%

RT: radioterapia; PSA: antígeno prostático específico

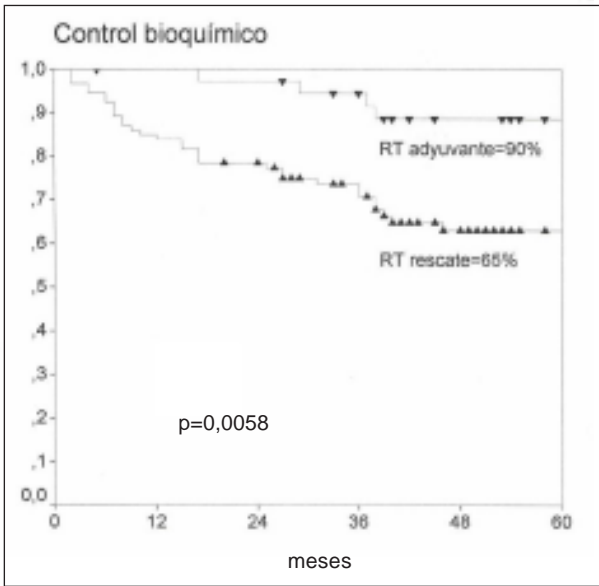


Figura 1. Sobrevida actuarial libre de recaída bioquímica (RT=radioterapia)

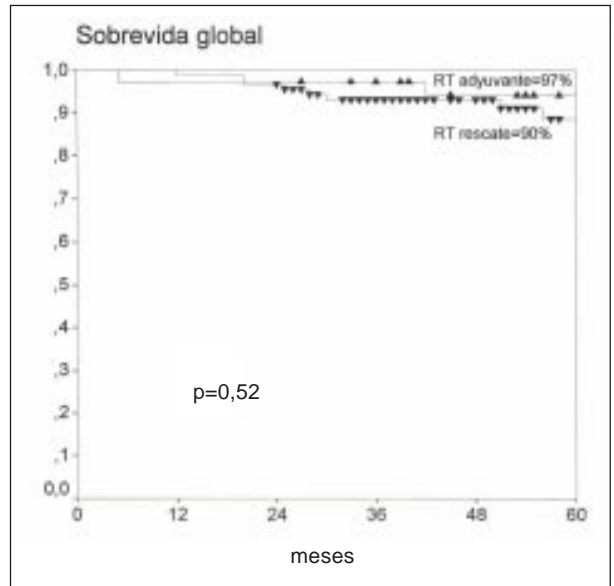


Figura 3. Sobrevida actuarial global (RT=radioterapia)

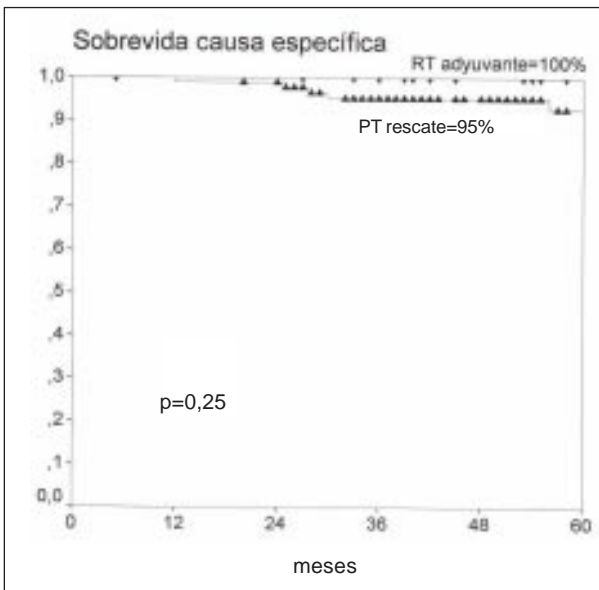


Figura 2. Sobrevida actuarial causa específica (RT=radioterapia)

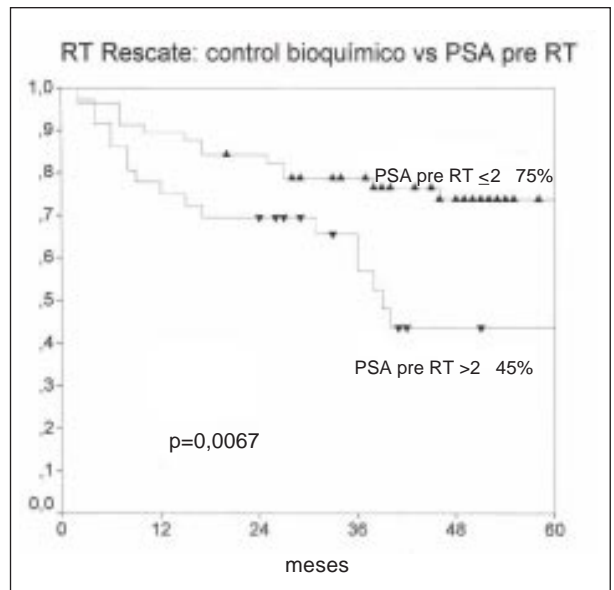


Figura 4. Sobrevida actuarial libre de recaída bioquímica para radioterapia de rescate, en función del nivel del antígeno prostático específico previo a la irradiación (RT=radioterapia)

con valores de PSA ≤ 2 ng/ml obtuvieron un control bioquímico a los cinco años de 75% (IC 95%: 0,63-0,87) versus 45% (IC 95%: 0,296-0,573) para los que comenzaron su tratamiento con PSA > 2 ng/ml ($p=0,007$) (figura 4).

En 45 pacientes con RT de rescate cuyo PSA fue determinado al momento de recibir 50 Gy de su tratamiento radiante (en ausencia de bloqueo androgénico), se obtuvo control bioquímico a tres años en 80% (IC 95%: 0,69-0,94) de los 36 pacientes que mostraron un descenso de su PSA en relación con el nivel previo a la RT versus 37%

(IC 95%: 0,183-0,558) de nueve pacientes que no presentaron descenso de su PSA ($p=0,004$) (figura 5). También en pacientes tratados con RT de rescate, 71% de 59 pacientes sin recidivas pelviana palpables o confirmadas histológicamente obtuvieron control bioquímico versus 55% de 34 pacientes con recidivas palpables ($p=0,16$).

En el análisis multivariado de las variables estudiadas en el total de la población solamente la invasión de las

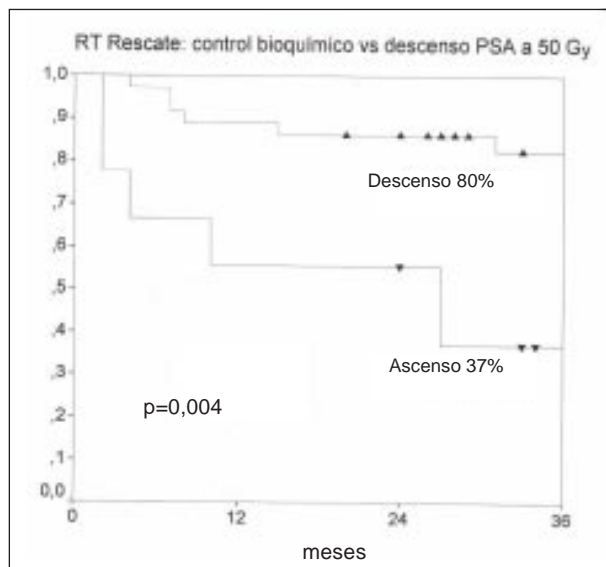


Figura 5. Control bioquímico a 3 años en 45 pacientes tratados con RT de rescate sin hormonoterapia asociada, de acuerdo a obtener descenso o no de su PSA pre irradiación luego de administrados 50Gy (RT=radioterapia; PSA: antígeno prostático específico)

vesículas seminales como variable dicotómica y el nivel de PSA prerradioterapia como variable categórica, resultaron con valor pronóstico para control bioquímico. La diferencia entre el grupo de RT adyuvante y de RT de rescate, sin embargo, no resultó significativa (tabla 2).

Se observaron cinco pacientes con complicaciones rectales tardías grados 2 a 3 (4%). El total de complicaciones urinarias tardías grados 2 a 4 fue de 13 pacientes (10%). La distribución del tipo de complicaciones urinarias se muestra en la tabla 3. No ocurrieron muertes causadas por la irradiación.

Discusión

Los resultados publicados en la literatura, ya comentados en la publicación previa por nosotros, han mostrado los efectos beneficiosos de la irradiación adyuvante en pacientes con factores de riesgo elevados de recidiva local y la de rescate por recaída bioquímica en el control bioquímico de la enfermedad.

La utilidad del bloqueo androgénico adyuvante o su uso concomitante con la RT de rescate todavía están en discusión⁽⁹⁾.

Los resultados del análisis actual coinciden tanto con los publicados en la literatura como con los resultados preliminares publicados previamente⁽¹⁾. Con RT adyuvante se obtuvo 90% de control bioquímico a los cinco años, cifra que se considera importante para pacientes con elevados riesgos de recidiva (tabla 1). Con RT de rescate se aumentó el control bioquímico de la enfermedad de 45% en el estudio previo a 65% en el actual. Coincidiendo con el estudio preliminar tampoco se observó diferencia significativa en el control bioquímico de pacientes con o sin recidiva palpable en la pelvis (55% versus 71%). Mac Donald y colaboradores obtuvieron 27% de controles bioquímicos a cinco años en pacientes con recidivas palpables⁽¹⁰⁾. En el modelo de Cox para control bioquímico la invasión de las vesículas seminales resultó una variable significativa. King y colaboradores⁽⁹⁾ ya habían señalado que la invasión de las vesículas seminales constituía una variable significativa para la sobrevida. También resultó una variable significativa el nivel de PSA pre RT menor de 2 ng, en concordancia con lo observado por Bianco y colaboradores del Hospital Memorial Sloan-Kettering⁽¹¹⁾.

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 adminis-

Tabla 3. Complicaciones vesicales tardías grados 2-4 (RTOG/LENT)

	RT adyuvante	RT de rescate	Total (%)
Litiasis	1	2	3 (2,3)
Dilataciones	0	3	3 (2,3)
RTU	3	2	5 (3,8)
Uretrotomía	0	2	2 (1,5)
Total	4 (11%)	9 (10%)	13 (10)

RT: radioterapia; RTU: resección transuretral

Tabla 2. Factores pronósticos de control bioquímico (n=131). Modelo de Cox

	p	IC 95%	Exp (β)
RT adyuvante versus RT de rescate	0.0575	-0.968/7.835	2.754
Invasión vesículas seminales	0.0148	1.182/4.671	2.350
PSA prerradioterapia (<=2 versus >2)	0.050	1.001/4.427	2.10

RT: radioterapia; PSA: antígeno prostático específico

trarles una dosis de radiación más elevada. Este estudio confirma la tendencia observada en la publicación preliminar de la importancia pronóstica que tiene la determinación de niveles de PSA durante la irradiación. De 45 pacientes sometidos a RT de rescate sin bloqueo androgénico, 80% de 36 pacientes que presentaron descenso de su PSA a los 50 Gy obtuvieron control bioquímico versus 37% de nueve pacientes sin descenso de PSA ($p=0,004$). Este es un hecho poco mencionado en la literatura. Una observación algo parecida ya fue señalada por Do y colaboradores⁽¹²⁾. 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. Recientemente, Forman y colaboradores⁽¹³⁾, en una serie de 170 pacientes con RT de rescate y control semanal de PSA durante el tratamiento, mostraron control bioquímico a los tres años de 20% para aquellos cuyo PSA aumentó durante el tratamiento, 65% para los que presentaron un PSA estable y 76% para los que obtuvieron un descenso del PSA.

En esta serie de pacientes las complicaciones tardías fueron similares a las publicadas en forma preliminar previamente. Las complicaciones tardías grados 2-4 fueron 4% para las rectales y 10% para las urinarias. En nuestra experiencia previa con RT radical solamente, las complicaciones rectales fueron 1,4% y las urinarias 1,2%⁽²⁾. La diferencia entre las tasas de complicaciones tardías urinarias grados 2-4 fue significativa entre pacientes tratados radicalmente y en forma posoperatoria ($p<0,0001$). 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⁽¹⁴⁾. En 170 pacientes publicados por Forman y colaboradores⁽¹²⁾, las complicaciones tardías grado 3 urinarias fueron 6% y las rectales 3%.

Conclusiones

De esta serie de pacientes irradiados posprostatectomía, con una mediana de seguimiento de 62 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 éstos 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 65%; 3) la irradiación posprostatectomía debe implementarse precozmente, dado que el

control bioquímico es mayor para niveles de PSA preradioterapia ≤ 2 /ng/ml; 4) 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. One hundred thirty one consecutive patients treated from 1994 through 2004 were analysed. Thirty eight patients received adjuvant radiotherapy due to high risk factors for local recurrence following surgery, and 93 patients received postoperative irradiation for biochemical failure after prostatectomy (59 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 97% for patients treated with adjuvant radiotherapy, and 65%, 95% and 90% 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. The results of the present study confirm trends observed in a previous preliminary publication.

Résumé

On a analysé les résultats de la radiothérapie après la prostatectomie pour cancer de la prostate, à partir de 131 patients consécutifs traités entre 1994 et 2004. Trente huit malades ont été irradiés sous forme adjuvante en raison de facteurs de risques élevés de récurrence locale postopératoire, et 93 suite à des rechutes biochimiques après l'opération (59 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 97% pour les patients traités avec la radiothérapie adjuvante, et de 65, 95 et 90% pour les patients traités avec la radiothérapie de sauvetage. Pour ces derniers, et 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. Les résultats obtenus confirment la tendance constatée dans une publication préliminaire préalable.

Resumo

Introdução: foram estudados os resultados da irradiação pós-prostatectomia radical por câncer de próstata.

Material e método: foram analisados 131 pacientes consecutivos tratados entre 1994 e 2004. Trínate oito pacientes foram irradiados em forma adjuvante por apresentar fatores de risco elevado de recidiva local pós-operatória, e 93 por recaídas bioquímicas depois da cirurgia (59 apresentavam uma recidiva palpável na pelvis).

Resultados: a sobrevida actuarial livre de recaída bioquímica, a sobrevida causa específica e a sobrevida global aos cinco anos depois da irradiação foram 90%, 100% e 97% para os pacientes tratados com radioterapia adjuvante, e 65%, 95% e 90% para os pacientes tratados com radioterapia de resgate, respectivamente. Nestes últimos pacientes, quando não se utilizou terapia hormonal associada, a comprovação da queda do valor do antígeno prostático específico (PSA) aos 50 Gy sugere um melhor controle bioquímico. As complicações tardias urinárias foram mais frequentes que quando se realizou somente radioterapia como tratamento radical de início.

Conclusões: os resultados obtidos confirmam as tendências descritas em uma publicação preliminar prévia sobre os benefícios da radioterapia pós-prostatectomia.

Bibliografía

1. **Leborgne F, Mezzera J, Leborgne Deus J, Aguiar S.** Irradiación posprostatectomía del cáncer de próstata. Un análisis preliminar. *Rev Med Urug* 2005; 21: 194-9.
2. **Cox DR.** Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 1972; 34(B): 187-200.
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: 1035-41.
4. **Thames H, Kuban D, Levy L, Horwitz E, Kupelian P, Martínez A.** 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: 929-43.
5. **Kaplan E, Meier P.** Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat 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: 163-70.
7. **Storey M, 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: 635-42.
8. **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 Urug* 2004; 20: 193-201.
9. **King C, Presti J, Gill H, Brooks J, Hancock S.** Radiotherapy after radical prostatectomy: does transient androgen suppression improve outcomes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 341-7.
10. **Macdonald O, Schild S, Vora S, Andrews P, Ferrigni R, Novicki D, et al.** Salvage radiotherapy for palpable, locally recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1530-5.
11. **Bianco FJ, Scardino PT, Stephenson AJ, Di Biaso CJ, Fearn PA, Eastham JA.** Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 448-53.
12. **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 Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1220-5.
13. **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 Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: S478.
14. **Maier J, Forman J, Tekyi-Mensah S, Bolton S, Patel R, Pontes J.** Salvage radiation for rising PSA following radical prostatectomy. *Urol Oncol* 2004; 22: 50-6.