



15 años de seguimiento con diferentes tratamientos | 21 MAR 23

Supervivencia del cáncer de próstata

Resultados a los 15 años después del control, la cirugía o la radioterapia para el cáncer de próstata

Autor: Freddie C. Hamdy, Jenny L. Donovan, J. Athene Lane, et al. Fuente: NEJM Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer

Antecedentes

Entre 1999 y 2009 en el Reino Unido, 82.429 hombres entre 50 y 69 años de edad recibieron una prueba de antígeno prostático específico (PSA). El cáncer de próstata localizado fue diagnosticado en 2664 hombres. De estos hombres, 1643 se inscribieron en un ensayo para evaluar la efectividad de los tratamientos, con 545 asignados al azar para recibir *monitoreo activo*, 553 para someterse a *prostatectomía* y 545 para someterse a *radioterapia*.

Métodos

En una mediana de seguimiento de **15 años** (rango, 11 a 21), comparamos los resultados en esta población con respecto a la **muerte por cáncer de próstata** (el resultado primario) y la muerte por cualquier causa, metástasis, progresión de la enfermedad e inicio de terapia de privación de andrógenos a largo plazo (resultados secundarios).

Resultados

El seguimiento fue completo para 1610 pacientes (98%). Un análisis de estratificación de riesgo mostró que más de un tercio de los hombres tenían enfermedad de riesgo intermedio o alto en el momento del diagnóstico.

La **muerte por cáncer de próstata** se produjo en 45 hombres (2,7 %): 17 (3,1 %) en el grupo de monitorización activa, 12 (2,2 %) en el grupo de prostatectomía y 16 (2,9 %) en el grupo de radioterapia (P=0,53 para la comparación global).

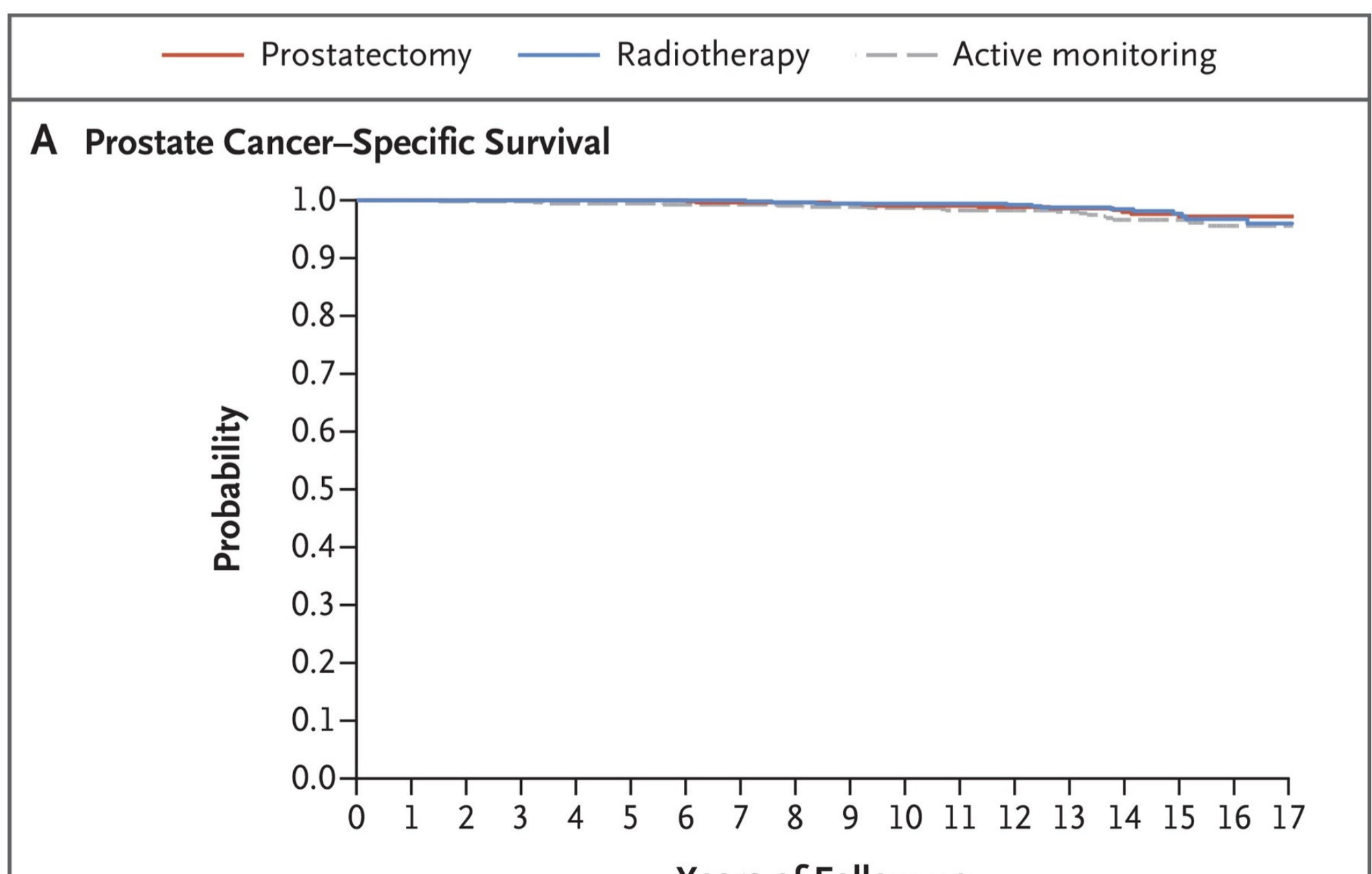
La **muerte por cualquier causa** ocurrió en 356 hombres (21,7%), con números similares en los tres grupos.

Se desarrollaron metástasis en 51 hombres (9,4 %) en el grupo de seguimiento activo, en 26 (4,7 %) en el grupo de prostatectomía y en 27 (5,0 %) en el grupo de radioterapia.

La terapia de privación de andrógenos a largo plazo se inició en 69 hombres (12,7%), 40 (7,2%) y 42 (7,7%), respectivamente; la progresión clínica ocurrió en 141 hombres (25,9%), 58 (10,5%) y 60 (11,0%), respectivamente.

En el grupo de seguimiento activo, 133 hombres (24,4 %) estaban vivos **sin ningún tratamiento** para el cáncer de próstata al final del seguimiento.

No se observaron efectos diferenciales sobre la mortalidad específica por cáncer en relación con el nivel de PSA inicial, el estadio o grado del tumor o la puntuación de estratificación de riesgo. No se informaron complicaciones del tratamiento después del análisis de 10 años.



| | | | | | |
|-------------|------|------|------|-----|-----|
| No. at Risk | 1643 | 1589 | 1490 | 654 | 282 |
|-------------|------|------|------|-----|-----|

B Metastasis-free Survival

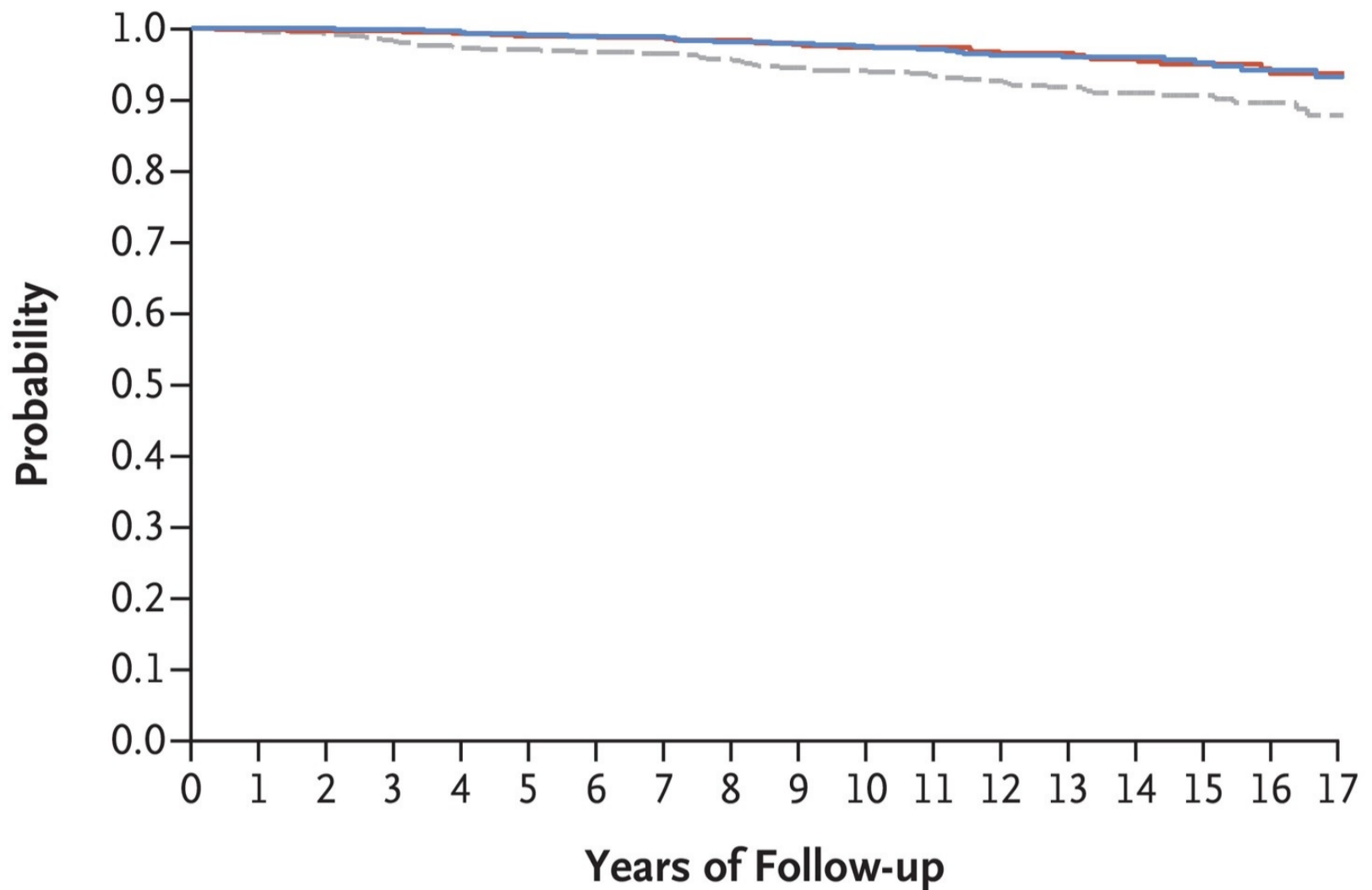


Figura: Supervivencia del cáncer de próstata y supervivencia libre de metástasis. El panel A muestra la probabilidad de supervivencia del cáncer de próstata entre los pacientes del ensayo en el grupo de seguimiento activo, el grupo de prostatectomía y el grupo de radioterapia a lo largo de los años. El panel B muestra las estimaciones de Kaplan-Meier de ausencia de enfermedad metastásica, según el grupo de tratamiento.

Conclusiones

Tras 15 años de seguimiento, la **mortalidad** específica por cáncer de próstata fue baja independientemente del tratamiento asignado. Por lo tanto, la elección de la terapia implica sopesar las compensaciones entre los beneficios y los daños asociados con los tratamientos para el cáncer de próstata localizado.

Discusión

Durante más de **dos décadas**, nuestro ensayo ha estado evaluando la efectividad de los tratamientos contemporáneos entre hombres con cáncer de próstata clínicamente localizado detectado por PSA. El análisis actual de **15 años** proporciona evidencia de un **alto porcentaje de supervivencia** a largo plazo en la población del ensayo (97 % de muerte específica por cáncer de próstata y 78 % de muerte por cualquier causa), independientemente del grupo de tratamiento. Los tratamientos radicales (prostatectomía o radioterapia) redujeron a la mitad la incidencia de metástasis, progresión local y terapia de privación de andrógenos a largo plazo en comparación con la monitorización activa. Sin embargo, estas reducciones **no se tradujeron en diferencias en la mortalidad a los 15 años**, hallazgo que enfatiza la larga historia natural de esta enfermedad.

Por lo tanto, nuestros hallazgos indican que, dependiendo de la magnitud de los efectos secundarios asociados con los tratamientos radicales tempranos, **una terapia más agresiva puede resultar en más daño que beneficio**. Los médicos pueden evitar el sobretratamiento asegurándose de que los hombres con *cáncer de próstata localizado* recientemente diagnosticado consideren las compensaciones críticas entre los efectos a corto y largo plazo de los tratamientos en la función urinaria, intestinal y sexual, así como los riesgos de progresión.

Las principales guías recomiendan características clinicopatológicas convencionales, como el nivel de PSA inicial, el estadio clínico, el grupo de grados de Gleason y las características de la biopsia para guiar la estratificación del riesgo y el tratamiento. Sin embargo, nuestro ensayo ha revelado las **limitaciones** de tales métodos. El ensayo se inició en 1999, y cuando se publicaron los datos de referencia, parecía que más de las tres cuartas partes de los hombres tenían características que sugerían una enfermedad de *bajo riesgo* sobre la base de los métodos de estratificación del riesgo que se usaban en ese momento.

Sin embargo, los métodos contemporáneos de estratificación del riesgo han demostrado que hasta el 34 % de la cohorte de ProtecT en realidad tenía cáncer de próstata de *riesgo intermedio o alto* en el momento del diagnóstico. Además, los datos patológicos de los hombres que se habían sometido a una prostatectomía dentro de los 12 meses posteriores al diagnóstico revelaron que un tercio pasó a tener un aumento tanto en el grado como en la etapa del cáncer de próstata y la mitad tenía la enfermedad del grupo 2 de grado Gleason o superior, lo que sugiere que más la enfermedad de riesgo intermedio estaba presente en toda la cohorte de lo que se pensaba anteriormente.

Un análisis de los datos de los 13 hombres que se habían sometido a una prostatectomía pero que luego murieron de cáncer de próstata reveló aún más las limitaciones de los métodos de estratificación del riesgo, porque al 46 % se le diagnosticó enfermedad del grupo 1 de grado de Gleason al inicio; todos los hombres tuvieron un aumento de estadio y el 77% tuvo un aumento de grado. Más de las tres cuartas partes de estos hombres se sometieron a cirugía dentro de los 2 años posteriores al diagnóstico y el 84 % recibió radioterapia de rescate, tratamientos que indicaron la naturaleza agresiva de su enfermedad.

A pesar de la administración de tratamientos multimodales, estos hombres que fallecieron por cáncer de próstata deben haber albergado características de letalidad que no fueron identificadas en el momento del diagnóstico o afectadas por el tratamiento. Además, de los 104 hombres en quienes se desarrollaron metástasis, el 51 % se clasificó como de *bajo riesgo* (grado de Gleason grupo 1) al inicio del estudio y el 47 % se consideró de *bajo riesgo* según los criterios CAPRA. Por lo tanto, se necesitan herramientas de predicción adicionales, con una mejor comprensión y alineación del fenotipo tumoral con su genotipo, así como la historia natural de la progresión de la enfermedad.

Aunque la incidencia de **metástasis** aumentó, el número de muertes por cáncer de próstata se mantuvo bajo y los intervalos entre metástasis y muerte continuaron ampliándose de 10 a 20 años en algunos casos, particularmente en el grupo de seguimiento activo. De los 40 hombres a los que se les había diagnosticado metástasis a los 10 años, el 14 % había muerto de cáncer de próstata en el grupo de seguimiento activo a los 15 años, en comparación con el 25 % en el grupo de prostatectomía y el 70 % en el grupo de radioterapia. Las nuevas terapias sistémicas para la enfermedad progresiva están cada vez más disponibles y es probable que estos tratamientos hayan contribuido a prolongar la supervivencia en los hombres con metástasis en nuestro ensayo.

Cuando se analizaron los *sitios de enfermedad metastásica*, el 29 % de los hombres en el grupo de control activo tenían compromiso de los ganglios linfáticos regionales, en comparación con el 15 % en cada uno de los grupos de prostatectomía y radioterapia. La incidencia de afectación ganglionar visceral y a distancia fue baja y similar en los tres grupos. Las *metástasis esqueléticas* representaron un porcentaje similar de casos en el grupo de seguimiento activo (31%) y el grupo de prostatectomía (35%), con un porcentaje menor en el grupo de radioterapia (15%). Este hallazgo puede deberse a la presencia de enfermedad *micrometastásica oculta* en el momento del diagnóstico que posteriormente fue suprimida por la terapia neoadyuvante de privación de andrógenos administrada antes de la administración de la radioterapia.

Se necesita precaución al interpretar las tasas de progresión local porque la incidencia de reestadificación clínica con monitoreo activo (13 %) fue mayor por un factor de 4 que con tratamientos radicales (3 %). Muchos de estos casos se basaron en exámenes rectales digitales subjetivos o imágenes de tomografía computarizada (TC), métodos que brindan la justificación más débil para el inicio de un tratamiento radical.

Después de los 10 años de seguimiento de nuestro ensayo, se expresaron 14 reservas de que no siempre se recibieron los tratamientos radicales asignados. Sin embargo, a los 15 años de seguimiento, del 90 al 92 % de los hombres se habían sometido a prostatectomía o radioterapia según la asignación aleatoria. En el grupo de seguimiento activo, el 61% se había sometido a prostatectomía o radioterapia. Las tasas de cambio de tratamiento en nuestro ensayo fueron similares a las de otros programas de *vigilancia activa*, con aproximadamente el 30 % de los pacientes sometidos a prostatectomía o radioterapia dentro de los 3 años, un porcentaje que aumentó al 55 % a los 10 años y al 61 % a los 15 años. años. Las

decisiones de cambiar el enfoque de manejo en los primeros años a menudo se tomaron sin evidencia de progresión, lo que probablemente reflejaba la **ansiedad** por parte de los pacientes o de sus médicos.

A los **15 años**, el 39% de los hombres del grupo de seguimiento activo no se habían sometido a un tratamiento radical, y el 24% estaba vivo sin tratamiento radical ni terapia de privación de andrógenos. De estos hombres en el momento del diagnóstico, el 11 % tenía un grado de Gleason de 2 a 5 o una puntuación CAPRA de 3 a 5 y enfermedad en estadio T2.

Nuestro ensayo proporciona evidencia de que la supervivencia después del cáncer de próstata detectado por PSA es **prolongada**, independientemente del método de estratificación de pacientes que se haya utilizado, y que la enfermedad letal no se ve fácilmente afectada por un tratamiento radical.

Al igual que los investigadores de PIVOT, **no encontramos evidencia de efectos diferenciales del tratamiento sobre la mortalidad** por cáncer de próstata entre los subgrupos que se definieron según el grado del tumor en el momento del diagnóstico, la longitud total o máxima del tumor, el estadio del tumor, el nivel de PSA o el método de estratificación del riesgo. Sin embargo, encontramos una sugerencia de un efecto de la **edad** que no se observó ni en PIVOT ni en SPCG-4, en el que los hombres que tenían al menos **65 años** en el momento del diagnóstico parecían haberse beneficiado del tratamiento radical temprano, mientras que los menores de 65 años se beneficiaron más de la monitorización activa o la cirugía que de la radioterapia. Este hallazgo podría reflejar los beneficios potenciales de un tratamiento radical rápido entre los hombres mayores, pero debe interpretarse con cautela y justifica una mayor exploración.

Nuestro ensayo tiene varias **limitaciones**. Desde sus inicios, los tratamientos y métodos de diagnóstico han evolucionado. Durante el reclutamiento del ensayo, los investigadores no estaban utilizando resonancia magnética multiparamétrica contemporánea o tomografía por emisión de positrones con antígeno de membrana específico de la próstata, y las biopsias no estaban dirigidas por imágenes. Los **puntos fuertes** del ensayo incluyen la comparación aleatoria de los hallazgos en hombres con cáncer de próstata de riesgo bajo o intermedio clínicamente localizado, detectado por PSA, junto con el reclutamiento generalizable basado en la población con altos niveles de aleatorización, vías de tratamiento estandarizadas y alta tasas de seguimiento.

En una mediana de seguimiento de 15 años, encontramos que la mortalidad por cáncer de próstata detectado por PSA se mantuvo muy baja, independientemente de si los hombres habían sido asignados para recibir monitoreo activo, prostatectomía o radioterapia. El tratamiento radical resultó en un menor riesgo de progresión de la enfermedad que el seguimiento activo, pero **no redujo la mortalidad** por cáncer de próstata.

Aunque el protocolo de monitorización activa se percibió como menos intensivo que la vigilancia activa contemporánea, una cuarta parte de los hombres en el grupo de monitorización activa estaban vivos sin haber recibido ningún tipo de tratamiento. El seguimiento a más largo plazo hasta 20 años y más será crucial para continuar evaluando los posibles efectos diferenciales de varios tratamientos. Nuestros hallazgos proporcionan evidencia de que se necesita una mayor conciencia de las limitaciones de los métodos actuales de estratificación del riesgo y las recomendaciones de tratamiento en las guías.

Los hombres con cáncer de próstata localizado recién diagnosticado y sus médicos pueden tomarse el tiempo para considerar cuidadosamente las compensaciones entre los daños y los beneficios de los tratamientos al tomar decisiones de manejo.

(Financiado por el Instituto Nacional para la Investigación de la Salud y la Atención; número de ensayos controlados actuales de ProtecT, ISRCTN20141297; número de ClinicalTrials.gov, NCT02044172)