

CARCINOMA DE PRÓSTATA. PROSTATECTOMÍA RADICAL. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO HORMONAL. NEOADYUVANTE

J.J. ZUDAIRE BERGERA, D. SÁNCHEZ ZALABARDO,
J. AROCENA GARCÍA-TAPIA, G. SANZ PÉREZ, F. DÍEZ CABALLERO,
J. LÓPEZ FERRANDIS, D. ROSELL COSTA, J.E. ROBLES GARCÍA,
J.M. BERIÁN POLO

Departamento de Urología. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona (Navarra).

PALABRAS CLAVE:

Adenocarcinoma de próstata. Prostatectomía radical. Tratamiento hormonal neoadyuvante.

KEY WORDS:

Prostate adenocarcinoma. Radical prostatectomy. Hormone neo-adjuvant therapy.

Actas Urol Esp. 24 (6): 452-457, 2000

RESUMEN

OBJETIVO: Valorar la influencia del tratamiento neoadyuvante hormonal, sobre el estadio patológico, márgenes y supervivencia libre de enfermedad, en pacientes con cáncer de próstata T1-T2 sometidos a prostatectomía radical.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se estudian 42 pacientes T1-T2 tratados de forma no aleatoria con bloqueo hormonal completo neoadyuvante y prostatectomía radical entre 1988-1998. Forman parte de 220 pacientes T1-T2 tratados con cirugía radical. El grupo se compara: a) con el resto de los pacientes (178) (Grupo I); y b) con un grupo escogido (54 pacientes) homogéneo en relación con las variables clínicas (Grupo II).

La media de seguimiento: 35 meses, mediana: 32 meses.

RESULTADOS: El grupo de pacientes con tratamiento neoadyuvante en relación con el Grupo I evidencia peor Gleason (p: 0,01), peor estadio clínico (p: 0,02), mayor proporción de pacientes de alto riesgo clínico (p: 0,03) y más alto PSA (aunque no estadísticamente diferente). No se objetivan diferencias en relación con estado patológico o márgenes.

En relación con el Grupo II (54 pacientes), no existen diferencias ni en las variables clínicas ni en las patológicas.

En ningún caso hay diferencias en la supervivencia libre de progresión.

CONCLUSIONES: La terapia neoadyuvante hormonal en pacientes T1-T2 de riesgo clínico alto, no supone mejora en estadio patológico, márgenes o supervivencia libre en progresión.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To assess the influence of neo-adjuvant hormone therapy on the pathologic stage, margins and disease-free survival in patients with T1-T2 prostate cancer after radical prostatectomy.

MATERIAL AND METHODS: Forty-two non-randomised, T1-T2 patients who underwent complete neo-adjuvant blockade and radical prostatectomy between 1988-1998 were included in the study. This group is part of a larger cohort of 220 T1-T2 patients treated with radical surgery. The group is compared to: a) the remaining patients (178) (Group I) and b) a selected group (54 patients) of consistent characteristics relative to clinical variables (Group II).

Mean follow-up: 35 months; median: 32 months.

RESULTS: Compared to Group I patients with neo-adjuvant therapy show worse Gleason (p: 0.01), worse clinical stage (p: 0.02), higher rate of patients with high clinical risk (p: 0.03), and higher PSA (though not statistically different). No differences were seen relative to pathological status or margins. Compared to Group II (54 patients) no differences are found in clinical or pathological variables.

Groups are comparable in terms of progression-free survival.

CONCLUSIONS: Neo-adjuvant hormone therapy in high clinical risk, T1-T2 patients does not involve improvement in pathological stage, margins or progression-free survival.

El tratamiento más utilizado para el cáncer de próstata localizado es la prostatectomía radical^{1,2}. Sin embargo, un 30-60% de los pacientes son anatomopatológicamente estadio pT3³ y un 20-70% (30%) tienen afectación de márgenes⁴. Estadío patológico y afectación de márgenes son factores influyentes de forma directa en la supervivencia libre de progresión bioquímica, recurrencia local y a distancia⁵.

Desde hace varios años, con el objeto de disminuir el tamaño tumoral, el estadío patológico y el número de márgenes afectados, y de esta manera mejorar la supervivencia libre de progresión bioquímica, se ha utilizado con estos pacientes tratamiento neoadyuvante con bloqueo hormonal completo los tres meses previos a la intervención⁶⁻¹².

Los resultados de estos estudios son, como mínimo, contradictorios. Parece deducirse, que en algún grupo de pacientes (T1-T2 con variables clínicas de buen pronóstico) podría disminuir la afectación de márgenes, aunque en ningún caso se ha podido objetivar una mejoría en la supervivencia libre de progresión bioquímica.

Presentamos nuestros resultados con 42 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata localizado, y sometidos a prostatectomía radical y tratamiento hormonal neoadyuvante con el objeto de valorar su influencia en el estadiaje patológico, afectación de márgenes y supervivencia libre de progresión bioquímica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Selección de pacientes: se estudian 42 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata localizado (T1 T2), y sometidos a prostatectomía radical entre 1988 y 1997. Todos los pacientes han recibido un tratamiento neoadyuvante mediante bloqueo hormonal completo de al menos 3 meses de duración (12 pacientes 3 meses, 20 pacientes 4 meses, 10 pacientes 5 meses). El grupo tiene una media de seguimiento de 35 meses y una mediana de 32 meses.

El diagnóstico clínico se ha basado en tacto rectal, PSA sérico, ecografía transrectal y TAC abdomino-pélvico. En todos los casos se ha realizado biopsia transrectal con control ecográfico. La clasificación utilizada ha sido la TNM de 1992. Para el grado se ha utilizado el marcador de Gleason. En el estudio anatomopatológico se ha añadido en

todos los casos la valoración de afectación de márgenes de resección. Todos los pacientes han sido calificados desde el punto de vista clínico como de Bajo o Alto riesgo pronóstico, de acuerdo con criterios establecidos por nuestro grupo en un estudio previo. Los pacientes de bajo riesgo presentan 0-1 variable desfavorable, los de alto riesgo 2-3 desfavorables. Se consideran desfavorables: PSA > 15 ng/ml; Gleason 5-10 y Estadío clínico T2bc.

La elección de tratamiento neoadyuvante no se ha realizado de forma aleatoria y no obedece a un programa establecido. Ha obedecido a circunstancias personales y a criterio de los médicos que han atendido inicialmente a los pacientes.

El estudio se ha realizado comparando el grupo con tratamiento neoadyuvante con dos grupos:

a) Con el Grupo I, formado por 178 pacientes sometidos a prostatectomía radical, estadío clínico T1 T2 y sin tratamiento hormonal neoadyuvante.

b) Con el Grupo II, constituido por 54 pacientes sometidos a prostatectomía radical sin tratamiento neoadyuvante, y cuyas variables clínicas son homogéneas en relación con las del grupo de pacientes con tratamiento neoadyuvante.

Análisis estadístico: Para el estudio de asociación de variables cualitativas se han utilizado tablas de contingencia 2 x b, determinándose Chi cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher. Para comparación de medias se ha utilizado la prueba de t de Student. el cálculo de supervivencia actuarial se ha realizado con la prueba de Kaplan-Meier. La comparación de curvas de supervivencia mediante la prueba Log-rank.

RESULTADOS

Las características clínicas y patológicas se describen en las Tablas I y II. Destaca en el grupo una media de PSA de 24 ngr/ml, evidenciando el 42% de los pacientes un PSA menor de 15 ngr/ml y el 22% más de 30 ngr/ml. Sólo el 23% es T1c y 33% Gleason 8-10. El 14% tiene afectación ganglionar. Patológicamente el 60% es P3 y el 35% P3c. El 35% de los pacientes progresa bioquímicamente a lo largo del estudio.

Estudio comparativo con el Grupo I: (Tablas III y IV) El grupo de pacientes tratados con hormonoterapia neoadyuvante es, desde el punto de vista

TABLA I

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE. DESCRIPTIVO

Edad	62 ± 0,7	PSA	24 ± 3
Estadio I T1-2 ^a T2bc	15 (37%) 26 (63%)	Estadio II T1c Resto	10 (23%) 33 (77%)
PSA I 0-10 10-20 20-30 > 30	11 (29%) 8 (21%) 9 (24%) 10 (26%)	Gleason 2-4 5-7 8-10	13 (33%) 13 (33%) 13 (33%)
PSA II < 15 > 15	16 (42%) 22 (58%)	Ganglios Afectados Libres	6 (14%) 37 (70%)

TABLA IV

COMPARACIÓN CON EL GRUPO I

	Neoadyuvante	Cirugía solo	P
Gleason < 7 ≥ 7	23 (59%) 16 (41%)	141 (84%) 27 (16%)	0,001
Gleason 2-4 5-7 8-10	13 (33%) 13 (33%) 13 (33%)	80 (48%) 70 (41%) 18 (11%)	0,001
Estadio T1c Resto	10 (23%) 33 (77%)	58 (33%) 120 (67%)	0,3
Estadio T1-2a T2bc	15 (37%) 26 (63%)	98 (56%) 77 (44%)	0,02

TABLA II

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE. DESCRIPTIVO

Estadio P P2 P3	17 (40%) 26 (60%)	Margen Afectado Libre	15 (35%) 28 (65%)
Estadio P P2 P3ab P3c	17 (39%) 11 (26%) 15 (35%)	Progresión No sabe Si No	0 (0%) 15 (35%) 28 (65%)

TABLA III

COMPARACIÓN CON EL GRUPO I

	Neoadyuvante	Cirugía solo	P
Edad	62 ± 0,7	64 ± 0,4	0,02
PSA	24 ± 3,2	17 ± 1,04	0,06
PSA 0-10 10-20 20-30 > 30	11 (29%) 8 (21%) 9 (24%) 10 (26%)	61 (35%) 61 (35%) 30 (18%) 20 (12%)	0,07
PSA < 15 > 15	16 (42%) 22 (58%)	98 (56%) 77 (44%)	0,15

clínico, significativamente peor que el grupo de pacientes sometidos a cirugía. Evidencian un marcador de Gleason significativamente peor, tanto si se dividen los grupos en ± 7 ($p = 0,01$) o en 2-4, 5-7, 8-10 ($p = 0,01$), un peor estadio clínico ($p = 0,02$) y un PSA más elevado que se sitúa en el límite de la significación estadística ($p = 0,06$).

Cuando calificamos a los pacientes desde el punto de vista clínico en bajo o alto riesgo, se objetiva una diferencia significativa entre ambos grupos. Los pacientes con tratamiento neoadyuvante son en el 70% clínicamente de riesgo alto frente al 44% de alto riesgo clínico, que se observa en el grupo de pacientes sometidos a cirugía sólo y estas diferencias son significativas ($p = 0,03$) (Tabla V).

Desde el punto de vista patológico no hay diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla VI), ni en márgenes ni estadio patológico ni en progresión.

TABLA V

COMPARACIÓN CON EL GRUPO I

Riesgo	Neoadyuvante	Resto	P
Bajo Alto	13 (30%) 30 (70%)	100 (56%) 79 (44%)	0,003

TABLA VI

COMPARACIÓN CON GRUPO I. ESTUDIO UNIVARIADO

	Neoadyuvante	Cirugía solo	P
Estadio P2 P3	17 (40%) 26 (60%)	98 (55%) 80 (45%)	0,08
Margen Afectado Libre	15 (35%) 28 (65%)	52 (30%) 127 (70%)	0,45
Ganglios Afectados Libres	6 (14%) 37 (86%)	14 (8%) 165 (92%)	0,07
Progresión Si No	15 (35%) 28 (65%)	48 (27%) 128 (73%)	0,35

Estudio comparativo con el Grupo II: Desde el punto de vista clínico ambos grupos son homogéneos (Tabla VII), sin diferencias en valor sérico de PSA, Gleason, estadio clínico, o riesgo clínico.

Entre ambos grupos tampoco hay diferencias en estadio patológico, margen quirúrgico, ganglios afectados o progresión bioquímica (Tabla VIII).

No existe diferencias en la supervivencia libre de progresión bioquímica entre los pacientes con tratamiento neoadyuvante y el Grupo II (Tabla IX).

No existe diferencias en la supervivencia libre de progresión bioquímica entre los pacientes tratados con tratamiento neoadyuvante y el Grupo O (Tabla X).

TABLA VII
COMPARACIÓN CON EL GRUPO CONTROL (GRUPO II)

Variables	Neoadyuvante	Control	P
PSA	24,8 ± 3,2	21,1 ± 0,5	0,54
Gleason			
2-4	13 (33%)	17 (33%)	0,3
5-7	14 (35%)	25 (47%)	
8-10	13 (32%)	10 (20%)	
Estadio			
T1c	10 (23%)	19 (35%)	0,5
Resto	33 (77%)	35 (65%)	
Estadio			
T1-2a	15 (37%)	23 (43%)	0,5
T2bc	26 (63%)	30 (57%)	
Riesgo			
Bajo	13 (30%)	10 (19%)	0,17
Alto	30 (70%)	44 (81%)	

TABLA VIII
COMPARACIÓN CON EL GRUPO DE CONTROL (GRUPO II)

Variables	Neoadyuvantes	Control	P
Estadio			
P2	16 (37%)	24 (44%)	0,5
P3	27 (63%)	30 (56%)	
Margen			
Afectado	15 (35%)	20 (37%)	0,82
Libre	28 (65%)	34 (63%)	
Ganglios			
Afectados	6 (14%)	8 (15%)	0,9
Libres	37 (86%)	46 (85%)	
Progresión			
Si	15 (35%)	15 (29%)	0,52
No	28 (65%)	37 (71%)	

TABLA IX

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN
(NEOADYUVANTE VS GRUPO II)

	Nº	Fracaso	1 año	3 años	5 años
Neoady.	43	15 (35%)	78 ± 6%	72 ± 7%	49 ± 13%
Control	54	17 (31%)	77 ± 6%	67 ± 7%	55 ± 8%
P: 0,75					

TABLA X

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN.
(NEOADYUVANTE VERSUS GRUPO I)

	Nº	Fracaso	1 año	3 años	5 años
Si	43	35%	78 ± 6%	72 ± 7%	61 ± 9%
No	176	27%	82 ± 3%	72 ± 3%	62 ± 4%
P: 0,37					

DISCUSIÓN

La prostatectomía radical es el tratamiento más utilizado en los pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata clínicamente localizado^{1,2}. Sin embargo, a pesar de todos los métodos utilizados para estadiaje clínico, la mitad de los pacientes son infraestadiados³, lo que supone que entre un 17-70% presente afectación extracapsular o márgenes afectados⁴. Y sabemos que penetración extracapsular o márgenes positivos son factores de directa influencia en la aparición de recurrencia local o a distancia⁵. El alto porcentaje de infraestadiaje y márgenes positivos (17-70%)⁴ es una de las razones por las que, en los últimos tiempos, ha disminuido el entusiasmo por la prostatectomía radical¹³ y ha motivado la exploración de caminos que mejoren la curabilidad quirúrgica. La utilización de tratamiento hormonal neoadyuvante tiene este fundamento. Pretende reducir el tamaño tumoral, disminuir el número de pacientes con márgenes afectados y mejorar la supervivencia libre de progresión bioquímica. Algunos autores incluso, añaden que el tratamiento al disminuir el volumen prostático podría facilitar la cirugía⁸⁻¹⁰. Nuestro estudio, pretende indagar sobre los efectos del tratamiento neoadyuvante hormonal sobre el estadio patológico, márgenes, supervivencia libre de progresión e incluso técnica quirúrgica.

Empezando por lo menos importante, diremos que en relación con la técnica quirúrgica, no hemos encontrado diferencias en la cirugía en relación con los no sometidos a tratamiento neoadyuvante. Nos inclinamos a pensar, como algunos¹⁵ que aumentan las dificultades, aunque como la mayoría^{16,17} no hemos constatado diferencias significativas en sangrado, tiempo de cirugía o complicaciones.

En relación con el descenso de estadio, consideramos muy difícil de valorar, ya que el estadiaje clínico es extremadamente inseguro y aunque, ha sido mencionado en varias ocasiones, en la mayoría de los casos no ha sido confirmado patológicamente¹⁰. Parece que el beneficio se ciñe a los T2. En un estudio Europeo, aleatorio y multicéntrico los pacientes T1-T2 con tratamiento neoadyuvante eran significativamente más pT2 que los no tratados, los pacientes T3 no diferían de los no tratados^{18,19}. En nuestro caso no vemos ningún beneficio en este sentido, tanto si se compara con el Grupo I (poco escogido) como si se compara con el Grupo II, idéntico desde el punto de vista clínico.

Otro asunto clave es la disminución de afectación de márgenes. Se sugiere que disminuyen en un 20-25%²⁰ y parece más evidente en pacientes T2, e improbable en pacientes T3^{18,20}. En nuestro caso no se ha podido objetivar ninguna diferencia en la afectación de márgenes entre cualquiera de los grupos.

Nadie se atreve a afirmar que el tratamiento neoadyuvante influye en la supervivencia libre de progresión. Todos los datos son negativos^{18,21,22}.

No hemos demostrado ningún beneficio, ni en estadio patológico, ni en márgenes, ni en supervivencia libre de progresión, pero estos datos deben ser analizados desde la perspectiva del grupo estudiado. Son 42 pacientes tratados de forma no aleatoria. El grupo, dentro de los T1-T2 constituye un subgrupo de mal pronóstico (probablemente por esa razón fueron incluidos en una pauta de tratamiento neoadyuvante), puesto de manifiesto de forma muy clara cuando se compara con el resto de los pacientes de la serie que tienen un significativamente mejor PSA, Gleason y estadio clínico. Esto determina que las conclusiones del estudio se tengan que referir a pacientes de alto riesgo, y que no se puedan extrapolar a aquellos con un

pronóstico clínico favorable. El segundo aspecto de nuestra serie es que comparado con un grupo control en las mismas características clínicas (Grupo II), no podemos objetivar ninguna mejora en estadio patológico o márgenes o progresión bioquímica. Se puede concluir que el tratamiento neoadyuvante es ineficaz en los T1-T2 de mal pronóstico clínico. No podemos afirmarlo para todos los T1-T2, porque el grupo no es aleatorio y tiene un sesgo clínico de mal pronóstico que lo hace diferente a la mayoría. No sabemos si los pacientes con buen pronóstico clínico podrían beneficiarse de este tratamiento, aunque suponemos que ese grupo tiene un buen pronóstico "per se", y es el menos indicado para terapia neoadyuvante.

REFERENCIAS

1. METTLIN CJ, JONES GW, MURPHY GP: Trends in prostate cancer care in the United States, 1974-1990: observations from the patient care evaluation studies of the American College of Surgeons Commission on Cancer. *CA Cancer J Clin* 1993; **43**: 83-91.
2. LU-YAO G, McLERRAN D, WASSON J, WENNBERG JE: An assessment of radical prostatectomy. Time trends, geographic variation, and outcomes. The prostate patient outcomes research team. *JAMA* 1993; **269**: 2.633-2.636.
3. BOSCH SCH, SCHROEDER FH: Current problems in staging and grading prostatic carcinoma with special reference to T3 carcinoma of the prostate. *World J Urol* 1986; **4**: 141-146.
4. WATSON RB, CIVANTOS F, SOLOWAY MS: Positive surgical margins with radical prostatectomy: detailed pathologic analysis and prognosis. *Urology* 1996; **48**: 80-90.
5. VAN DEN OUDEN D, DAVIDSON PJRT, HOP W, SCHROEDER FH: Radical prostatectomy as a monotherapy for locally advanced (stage T3) prostate cancer. *J Urol*; **151**: 646-651.
6. HELLSTROM M, HAGGMAN M, BRANDSTEDT S, DE LA TORRE M, PEDERSEN K, WIJKSTROM H, BUSCH C: Histopathological changes in androgen-deprived localized prostate cancer. A study in total prostatectomy specimens. *Eur Urol* 1993; **24**: 461-465.
7. SCOTT WW, BOUD JL: Combined hormone control therapy and radical prostatectomy in the treatment of selected cases of advanced carcinoma of the prostate: a retrospective study based on 25 years of experience. *J Urol* 1969; **101**: 86-92.
8. MONFETTE G, DUPONT A, LABIE F: Temporary combination therapy with flutamide and Tryotex as adjuvant to radical prostatectomy for the treatment of early stage prostate cancer; in Labrie F, Lee F, Dupont A (eds): early stage prostate cancer. New York, *Excerpta Médica* 1989: 41-51.
9. SNELE XW, HOP WCP, CARPENTIER PI, SCHROEDER FH: Prognosis and prostatic volume changes during endocrine management of prostate cancer. A longitudinal study. *J Urol* 1992; **147**: 962-966.

10. McFARLANE MT, ABI-AAD A, STEIN A, DANELLA J, BALLDEGRUN A, deKERNION JB: Neoadjuvant hormonal deprivation in patients with locally advanced prostate cancer. *J Urol* 1993; **150**: 132-134.
11. CIVANTOS F, MARCIAL MA, BANCKS ER et al: Pathology of androgen deprivation therapy in prostate cancer: a comparative study of 173 patients. *Cancer* 1995; **75**: 1.636-1.641.
12. WATSON RB, SOLOWY MS: Neoadjuvant hormonal treatment before radical prostatectomy. *Semin Urol Oncol* 1996; **14** (2): 48-55; discussion 55-56.
13. FLEMING C, WASSON JH, ALBERTSEN PC, BARRY MJ, WENNBERG JE: A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1993; **269**: 2.650-2-658.
14. SCHULMAN CC: Neoadjuvant androgen blockade prior to prostatectomy: a retrospective study and critical review. *Prostate* 1994; **5** (suppl): 9.
15. SCHULMAN CC, WILSCHUTZ TP: Neoadjuvant hormonal deprivation in locally advanced prostate cancer: does it make sense?. *Acta Urol Belg* 1996; **2**: 57-61.
16. AUS G, BRANDSTEDT S, HAGMAN M, PEDERSEN K, DE LA TORRE M, HUGOSSON J: Effects of 3 months neoadjuvant hormonal treatment with GnRH analoge prior to radical prostatectomy on prostatic-specific antigen and tumor volume in prostate cancer. *Eur Urol* 1994; **26**: 22-28.
17. SOLOWAY MS, SHARIFI R, WOOD D, WAJSMAN Z, McLEOD D, PURAS A: Randomized comparison of radical prostatectomy radical alone or preceded by androgen deprivation for cT2b prostate cancer. *J Urol* 1995; **154**: 424-428.
18. WITJES WP, SCHULMAN CC, DEBRUYNE FM: Preliminary results of a prospective randomized study comparing radical prostatectomy versus radical prostatectomy associated with neoadjuvant hormonal combination therapy in T2-3 No Mo prostatic carcinoma. *Urology* 1997; **49** (3A Suppl): 65-69.
19. SCHULMAN CC, WITJES W, VAN-CANGH PJ, DEBRUNE F: Downstaging of localized prostate cancer by combination therapy: the European randomized trial. Non-serial. International Symposium on Recent advances in Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer, September 21-23, 1995, Quebec City 1995: 22.
20. MONTIRONI R, SCHULMAN CC: Pathological changes in prostate lesions after androgen manipulation. *J Clin Pathol* 1998; **51** (1): 5-15.
21. CORN BW, VALICENTI RK, MULHOLLAND SG, HYSLOP T, GOMELLA L: Stage T3 prostate cancer: a nonrandomized comparison between definitive irradiation and induction hormonal manipulation plus prostatectomy. *Urology* 1988; **51** (5): 782-787.
22. WATSON R, SOLOWAY MS: Is there a role for induction androgen deprivation prior to radical prostatectomy?. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; **10** (3): 627-641.

Dr. J.J. Zudaire Bergera
C/ Pío XII, s/n. Apartado 4209
31080 Pamplona (Navarra)

(Trabajo recibido el 20 Julio de 1999)