

Controversias en radioterapia adyuvante en cáncer de próstata localizado

Adjuvant radiotherapy polemic in localized prostate cancer

Leandro Ricagni ^{a,1}, Milexys Rivero ^b, Federico Lorenzo ^{c,1}, Levin Martínez ^{d,1}, Gabriel Krygier ^e, Aldo Quartenti ^{f,1}

- a. Médico. Oncólogo Radioterapeuta. MSc Radioterapia avanzada. Profesor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5039-3346>
- b. Médica. Oncóloga Radioterapeuta. Clínica San Rafael. Pereira, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1697-0904>.
- c. Médico. Oncólogo Radioterapeuta. Profesor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8929-7685>.
- d. Médico. Urólogo. MSc Urología Oncológica. Profesor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4587-5471>
- e. Médico. Oncólogo clínico. Profesor. Montevideo, Uruguay. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0518-1854>
- f. Profesor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6273-4059>
- 1. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

DOI: [10.22517/25395203.2509](https://doi.org/10.22517/25395203.2509)

Resumen

La elección del momento más adecuado para realizar radioterapia en el tratamiento del cáncer de próstata es controversial ya que puede ser realizada inmediatamente posterior a la prostatectomía o como tratamiento de rescate ante una recaída. En este artículo, se realiza una búsqueda del tema, se seleccionan los ensayos clínicos con mayor evidencia y se analizan los resultados. Si bien existe beneficio en la radioterapia adyuvante, este resultado no se encuentra en todos los pacientes y sí se asocia a mayor toxicidad genitourinaria tardía, por lo tanto, la clave está en la selección del tratamiento según el paciente específico.

Palabras clave: Radioterapia, adyuvancia, cáncer de próstata, prostatectomía.

Abstract

The choice of the most appropriate time to perform radiotherapy in the treatment of prostate cancer is controversial since it can be performed immediately after prostatectomy or as rescue treatment in case of relapse. In this article, a search for the topic is carried out, the clinical trials with the

« Uno de estos ensayos también mostró beneficio en la supervivencia libre de metástasis y la supervivencia general. »

greatest evidence are selected and the results are analyzed. Although there is benefit in adjuvant radiotherapy, this result is not found in all patients and it is associated with greater late genitourinary toxicity, therefore, the key is in the selection of treatment according to the specific patient.

Keywords: Radiotherapy, adjuvant, prostate cancer, prostatectomy.

Introducción

El momento ideal para realizar radioterapia luego de Prostatectomía Radical (PR) en pacientes con factores de riesgo en la anatomía patológica es materia de discusión multidisciplinaria. Históricamente, un tercio de los pacientes desarrollan enfermedad recurrente, aunque con una mejor selección y técnicas quirúrgicas contemporáneas, la proporción podría ser menor (1). El riesgo de recurrencia es mayor entre los hombres con características de alto riesgo: extensión extraprostática, invasión de vesículas seminales, márgenes quirúrgicos positivos y Scores de Gleason > 7.

Tres ensayos controlados aleatorizados han informado una reducción a la mitad de la progresión bioquímica con cirugía y radioterapia adyuvante versus cirugía sola, en pacientes con características de alto riesgo después de PR (2,3,4). Uno de estos ensayos también mostró beneficio en la supervivencia libre de metástasis y la supervivencia general (4). Pero, también se encontró una mayor toxicidad genitourinaria tardía y un grupo de pacientes que no se beneficia de la radioterapia adyuvante, posiblemente sobretratados. Esto ha abierto las puertas a la posibilidad de que la radioterapia de salvataje temprana en el lecho prostático pueda proporcionar un control equivalente a la radioterapia adyuvante, y se podría evitar tratar a los pacientes que no presentan evidencia de progresión de la enfermedad a pesar de los factores de riesgo (5).

Metodología

Se realiza una búsqueda en PubMed de artículos en inglés, desde 2012 al 2022, usando las palabras “Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy for Prostate Cancer”, seleccionando aquellos con mayor evidencia científica, según el número de pacientes incluidos, ensayo prospectivo y tiempo de seguimiento.

Resultados

En el año 2020 se publicaron 3 estudios aleatorizados fase 3 que compararon la radioterapia adyuvante (aRT), es decir, la radioterapia aplicada luego de la PR, con un PSA indetectable pero con factores de riesgo en la anatomía patológica, versus la radioterapia de salvataje (sRT) temprano, es decir, aquella aplicada una vez que se constata una recaída bioquímica, siendo fundamental que ese rescate fuese “temprano”, definido por un PSA mayor a 0.1 o 0,2 ng/ml según el criterio de cada estudio (6,7,8).

El ensayo RAVES (6), plantea la hipótesis que para pacientes con enfermedad pT3 o con márgenes positivos luego de la PR, la observación y sRT es no inferior a la aRT respecto a evitar progresión bioquímica. Realizaron RT 64 Gy en 32 fracciones en el lecho prostático, sin terapia de deprivación androgénica. La aRT se administró dentro de los 6 meses post PR y el salvataje cuando el PSA era 0,20 ng/ml o más. No se admitieron pacientes con ganglios positivos. La ausencia de progresión bioquímica a 5 años fue del 86% (IC del 95%: 81-92) para aRT frente al 87% (82-93) en el grupo de sRT (HR estratificado 1,12, IC del 95%, p= 0,15).

Por su parte, el ensayo francés GETUG-AFU 17 (7) incluyó pacientes pT3-pT4a, pN0-pNx, y/o márgenes quirúrgicos positivos. Todos los pacientes recibieron 6 meses de triptorelina. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de eventos. En el grupo de sRT, 115 (54%) de 212 pacientes iniciaron el tratamiento del estudio después de una recaída bioquímica. 205 (97%) de 212 pacientes comenzaron el tratamiento en el grupo adyuvante. La supervivencia libre de eventos a 5 años fue del 92% (IC del 95%: 86-95) en el grupo de aRT y del 90% (85-94) en el grupo de sRT (HR 0,81; IC del 95%: 0,48-1.36; log-rank p = 0,42).

En septiembre de 2020 se publica el ensayo inglés RADICALS-RT (8), que incluye pacientes pT3- T4, Gleason de 7-10, márgenes positivos o PSA preoperatorio ≥ 10 ng / ml. Asignados 1: 1 a aRT o sRT, esta última si PSA $\geq 0,1$ ng / mL o tres aumentos consecutivos. RT a lecho permitiendo la irradiación ganglionar, según criterio médico. Se permitió hormonoterapia con bicalutamida. Con 169 eventos, la supervivencia libre de progresión bioquí-

«El ensayo RAVES (6), plantea la hipótesis que para pacientes con enfermedad pT3 o con márgenes positivos luego de la PR, la observación y sRT es no inferior a la aRT ...



mica a 5 años fue del 85% para los del grupo de aRT y del 88% para los del grupo de sRT (HR 1.10, IC 95% 0. 81-1. 49; p = 0,56).

Respecto a los tres ensayos presentados anteriormente, la aRT aumentó el riesgo de morbilidad urinaria y sus autores proponen una política de observación con sRT como práctica estándar. Al definir la patología adversa, según los criterios de selección de pacientes de los Ensayos Clínicos Randomizados (RADICALS-RT, RAVES y GETUG-AFU), la aRT vs sRT temprana no se asoció significativamente con un menor riesgo de Muerte por Cualquier Causa (MCC). Sin embargo, encontraron que entre los hombres con patología adversa en la PR, (pN1 o Gleason 8-10 y \geq pT3a), la aRT se asoció con una reducción significativa en el riesgo de MCC. Los autores concluyen que se debe considerar la radioterapia adyuvante en hombres con puntuación de pN1 o Gleason de 8 a 10 y pT3 -pT4 dada la posibilidad de que exista una reducción significativa en el riesgo de MCC.

Por otro lado, en el 2021 Tilki et al. publicaron un estudio transversal de cohorte (9). Se incluyeron 26118 hombres con Cáncer de Próstata comparando aRT vs sRT después de PR en muy alto riesgo: pN1, Gleason 8-10, pT3-pT4. De los 26.118 hombres, 819 (3,14%) recibieron aRT (PSA < 0,1 ng / ml) y 4.601 (17,72%) sRT con una mediana de PSA de 0,30 ng /ml. Del grupo sometido a sRT temprana, 655 tenían un PSA persistente, definido como PSA > 0,1 ng / ml posoperatorio. El 5,71% de los pacientes, incluyendo ambos brazos, tenían ganglios linfáticos positivos pN1, de los cuales 319 (21,4%) recibieron aRT.

La aRT se asoció con un menor riesgo de MCC entre los hombres con patología adversa en la PR con o sin pN1 (P = 0,01), mientras que no se observó asociación significativa en hombres sin patología adversa en PR (P=0,28).

Después de excluir a los hombres con patología adversa que tenían un PSA persistente de la cohorte de la sRT temprana, se encontró un riesgo reducido de MCC con la aRT comparado con la sRT temprana significativa sin pN1 (p = 0,02) o con pN1(P = 0,04), lo cual concuerda con otros estudios que demuestran el beneficio de realizar aRT a pacientes pN1, incluso con impacto en sobrevida global (10,11,12).

Conclusión

Los estudios clínicos aleatorizados publicados en el 2020 han demostrado la seguridad y eficacia de la radioterapia de rescate. Debemos tener presente que el punto de corte de la radioterapia de salvataje en estos estudios fue de 0.1 o 0.2 ng/ml por lo que debemos abogar por un estricto control con PSA de los pacientes con factores de riesgo de recaída. A su vez, en estos estudios la subpoblación de muy alto riesgo (Gleason ≥ 8 , pT4, pN1) fue de un 8 a 18%, 1 a 4 % y de 1 a 4% respectivamente, por lo que pudo estar sub-representada. En este grupo de pacientes de muy alto riesgo, la radioterapia adyuvante podría ser de elección, debemos esperar estudios prospectivos donde esta población de pacientes esté representada para tener evidencia de mayor calidad.

Financiación: ninguna

Conflictos de intereses: ninguno

Correspondencia electrónica: ficolor@hotmail.com

References

1. Pisansky TM, Thompson IM, Valicenti RK, D'Amico AV, Selvarajah S. Adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy: ASTRO/AUA guideline amendment, executive summary 2018. *Pract Radiat Oncol*. 2019; 9: 208–13.
2. Thompson I. M., Tangen C. M., Paradelo J., Lucia M. S., Miller G., Troyer D., et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *The Journal of urology*. 2019;181(3): 956–962.
3. Bolla M., van Poppel H., Tombal B., Vekemans K., Da Pozzo L., de Reijke T. M., et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2012; 380(9858): 2018–2027.
4. Wiegel T., Bartkowiak D., Bottke D., Bronner C., Steiner U., Siegmann A., et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *European urology*. 2014; 66(2): 243–250.
5. Tendulkar R. D., Agrawal S., Gao T., Efsthathiou J. A., Pisansky T. M., Michalski J. M., et al. Contemporary Update of a Multi-Institutional Predictive Nomogram for Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016; 34(30): 3648–3654.
6. Kneebone A., Fraser-Browne C., Duchesne G. M., Fisher R., Frydenberg M., Herschtal A., et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet. Oncology*. 2020; 21(10): 1331–1340.
7. Sargos P., Chabaud S., Latorzeff I., Magné N., Benyoucef A., Supiot S., et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* 2020; 21(10): 1341–1352.

8. Parker C. C., Clarke N. W., Cook A. D., Kynaston H. G., Petersen P. M., Catton C., et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 396(10260): 1413–1421.
9. Tilki D., Chen M., Wu J., Huland H., Graefen M., Wiegel T., et al. Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy for Men at High Risk for Recurrence Following Radical Prostatectomy for Prostate Cancer and the Risk of Death. *Journal of Clinical Oncology*. 2021; 39:20: 2284-2293.
10. Abdollah F., Karnes R. J., Suardi N., Cozzarini C., Gandaglia G., Fossati N., et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014; 32(35): 3939–3947.
11. Jegadeesh N., Liu Y., Zhang C., Zhong J., Cassidy R. J., Gillespie T., et al. The role of adjuvant radiotherapy in pathologically lymph node-positive prostate cancer. *Cancer*. 2017; 123(3): 512–520.
12. Abdollah F., Dalela D., Sood A., Montorsi F., Peabody J. O., Mani Menon M., et al. Impact of Adjuvant Radiotherapy in Node-positive Prostate Cancer Patients: The Importance of Patient Selection. *Eur Urol Oncol*. 2018; 74(3): 253-256.