

TRABAJO DE REVISIÓN

Rol de la cirugía en cancer de prostata oligometastásico

Surgery in Oligometastatic Prostate Cancer

Sofía Palacios M.¹, Paulette Narváez F.¹, Javiera Araya¹, Vicente Silva S.¹, Guillermo Martínez S.¹, Sergio Guzmán K.¹

1. Departamento de Urología, Clínica las Condes, Santiago, Chile.

RESUMEN

Es indudable que el cáncer de próstata es objeto de permanente investigación dada su alta prevalencia y morbimortalidad asociada. Sin embargo, el cáncer oligometastásico reconocido como una entidad aparte, es un tópico ha ido ganando interés durante los últimos años. Se ha propuesto que el cáncer oligometastásico podría ser considerado una etapa previa al cáncer metastásico avanzado, dada su evolución más indolente, permitiendo plantear nuevos cursos de tratamiento y nuevos enfrentamientos terapéuticos, que los utilizados en etapas más complejas.

En este trabajo se realizó una revisión no-sistemática de la literatura actual respecto al rol de la cirugía en el cáncer oligometastásico, para esto se utilizaron las bases de datos Pubmed y MGH Treadwell Library, con límites dentro de los últimos 10 años además de publicaciones en las revistas *Journal of Urology* y *European Urology*. Se revisaron bases de datos chilenas reportadas en Datos Estadísticos e Información en Salud (DEIS).

Históricamente, el tratamiento estándar para cáncer de próstata metastásico ha sido el tratamiento paliativo a largo plazo con terapia de privación de andrógenos (ADT). Sin embargo, basado en el comportamiento particular que presentaría el cáncer de próstata oligometastásico, se han realizado estudios en los que la cirugía cada vez juega un rol más protagónico.

Los nuevos datos son altamente sugerentes que la cirugía podría representar una modalidad terapéutica útil en el manejo de cáncer de próstata oligometastásico. Sin embargo, aún es necesario definir protocolos respecto al manejo de esta entidad y se requieren mayores estudios para definir cuál sería la mejor forma de lograr resultados o si presentaría beneficio asociar el manejo quirúrgico a otras terapias complementarias.

PALABRAS CLAVES: prostate cancer, prostate cancer epidemiology, oligometastatic prostate cancer, prostate cancer surgery, radical prostatectomy.

ABSTRACT

There is no doubt that prostate cancer is subject of permanent research because of its high prevalence and associated morbidity and mortality. However, oligometastatic cancer as a particular entity, is a topic that has been gaining interest over the past few years. It has been proposed that oligometastatic cancer could be considered a stage prior to advanced metastatic cancer, given its more indolent course, allowing to consider if there would be benefits in new therapeutic approaches than those used in more advanced stages.

In this paper, we performed a non-systematic review of the current literature regarding the role of surgery in oligometastatic cancer, using Pubmed and MGH Treadwell Library databases with limits within the last 10 years. And also, publications in journals as “*European Urology*” and “*Journal of Urology*”. Chilean databases reported in “Datos Estadísticos e Información en Salud” (DEIS) were reviewed.

Historically, the standard treatment for metastatic prostate cancer has been long-term palliative treatment with androgen deprivation therapy (ADT). However, based on the particular behavior of oligometastatic prostate cancer, studies have been performed in which surgical treatment is playing a more prominent role.

The new data is highly suggestive that surgery could represent a useful therapeutic modality in the management of

prostate cancer. However, it is still necessary to define protocols regarding the management of this entity and more studies are required to achieve this and define what would be the best way to accomplish results or whether it would be beneficial to associate surgical management with other complementary therapies.

KEY WORDS: prostate cancer, prostate cancer epidemiology, oligometastatic prostate cancer, prostate cancer surgery, radical prostatectomy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el cáncer más frecuente en hombres y es la segunda causa más frecuente de muertes por cáncer en hombres cada año a nivel mundial (1). En Chile se estima que sería el responsable de aproximadamente 1200 muertes al año (2).

En los Estados Unidos se ha reportado un importante aumento de la incidencia anual del cáncer de próstata en los últimos años, presentando un aumento de un 72 % entre los años 2004 - 2013 (3). Actualmente, pacientes con cáncer metastásico presentan una sobrevida a 5 años de un 28 %, en contraste con pacientes con cáncer de próstata no metastásico, que promedian un 99 % (4).

La definición de cáncer de próstata oligometastásico es un tema en discusión, hay series que lo definen como el desarrollo de hasta cinco lesiones extra pélvicas fuera del tumor primario y otros que consideran solo hasta tres lesiones extra pélvicas (5,6).

Históricamente, el tratamiento estándar para cáncer de próstata metastásico ha sido el tratamiento paliativo a largo plazo con terapia de privación de andrógenos (ADT) (7,8), sin embargo, cada día surge nueva evidencia respecto a cómo enfrentar metástasis aisladas de menor número y sobre el impacto que tendrían terapias específicas para esta entidad en términos de sobrevida, disminución de la progresión de síntomas y la necesidad de intervenciones paliativas (9-11).

Por lo anterior, el objetivo de esta revisión es recopilar la bibliografía disponible sobre el rol del tratamiento quirúrgico en cáncer de próstata oligometastásico, permitiendo tener una visión más amplia respecto al tema y tomar decisiones basadas en la evidencia actualizada.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó una revisión de la literatura actual utilizando Pubmed y MGH Treadwell Library como bases de datos. Se utilizaron las palabras “prostate cancer”, “prostate cancer epidemiology”, “oligometastatic prostate cancer”, “prostate cancer surgery” y “radical prostatectomy” y se aplicaron filtros como publicaciones dentro de los últimos 10 años, hombres, mayores 19 años. Además, se realizó una revisión de referencias citadas en artículos identificados por esta búsqueda inicial. Cerca de 10 artículos fueron encontrados gracias a publicaciones recientes realizadas en revistas de relevancia

mundial en el tema como “European Urology” “Journal of Urology” y “Nature”.

DISCUSIÓN

Definición

La enfermedad oligometastásica en cáncer de próstata, es cada vez más considerada como una entidad clínica única y un desafío en términos de su manejo médico.

Es sumamente importante considerar la implicancia de clasificar un cáncer como oligometastásico. La literatura actual, en los distintos tipos de cáncer se utilizan distintas definiciones y criterios para clasificarlos como oligometastásicos (12,13), sin embargo, dado que hasta que no existan datos genómicos que permitan dar una definición de los componentes biológicos de la enfermedad oligometastásica, se utiliza un diagnóstico clínico basado en el número de lesiones extra pélvicas ya sean metástasis óseas o en tejidos blandos como linfonodos (14,15).

La relevancia de esta clasificación en particular radica en que los cánceres en general cumplen una progresión secuencial en la cual inicialmente se metastatiza de forma limitada, previo a adquirir un comportamiento de mayor diseminación. La implicancia de lo anterior es que se plantea la hipótesis de que este paso intermedio previo a la diseminación extensa, representaría un comportamiento biológico distinto en comparación con cánceres más avanzados (16).

Se han planteado teorías que proponen explicar esta limitación del potencial de diseminación metastásica, una de ellas plantea que el microambiente en la lesión primaria persiste siendo aún lo suficientemente “acogedora” para mantener una presión clonal evolutiva baja. Por lo anterior las células cancerígenas liberadas por el tumor primario no presentarían aún las propiedades necesarias para sobrevivir en la circulación e invadir otros órganos de forma tan efectiva como cánceres más avanzados (17).

La implicancia clínica de la enfermedad oligometastásica radica, por tanto, en que el tratamiento de las metástasis o del tumor primario podría resultar en una mejora de la sobrevida. (18, 19). Sin embargo, no existen guías de manejo establecidas para esta entidad particular.

Respecto de las teorías propuestas para el manejo terapéutico hay dos corrientes principales, una de ellas plantea que la terapia local quirúrgica sería suficiente en lesiones aisladas en imágenes, y que estas representarían los únicos focos

de la enfermedad; mientras que los otros postulados hablan de que las enfermedades oligometastásicas son más frecuentemente asociadas con enfermedad micrometástasis y por lo tanto se debería asociar el tratamiento local a terapias sistémicas. (20, 21).

Rol de la cirugía

La disminución de la carga tumoral a través de cirugías citoreductoras o radicales, asociadas con otras técnicas como la radioterapia o por sí solas, ha mostrado una mejora en la sobrevida en una serie de neoplasias malignas metastásicas. Algunos de los mecanismos propuestos que avalarían el uso de estos procedimientos, serían la disminución de la progresión local sintomática, la remoción de la fuente de siembra tumoral sistémica, la reducción de la carga tumoral lo que pudiera implicar mejor respuesta a tratamientos sistémicos, disminución de la supresión inmune y el hecho de que la remoción del tumor limite la proliferación de subpoblaciones de células tumorales más agresivas (22).

El concepto de cirugía citoreductiva está bien establecido en una serie de tumores como el ovárico, cánceres renales, colon y mama. La cirugía radical para remover el tumor primario en el escenario de un cáncer metastásicamente avanzado ha sido asociado con mejoría de sobrevida en cáncer colorrectal, glioblastomas y cáncer de células renales. (23-25).

El manejo quirúrgico en cáncer de próstata avanzado no es algo nuevo, hay estudios observacionales desde 1990 en los que se describe mejora de los outcomes oncológicos en pacientes con linfonodos patológicos positivos tratados con prostatectomía radical (PR) además de terapia sistémica, en comparación con los tratados sólo con terapia sistémica, de hecho, la prostatectomía radical ha sido asociada con mejora de la sobrevida total en hombres con enfermedad metastásica. (26, 27).

Uno de los estudios de mayor relevancia fue una revisión usando las bases de datos "Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)" que recopila información epidemiológica de aproximadamente un 28% de la población en los Estados

Unidos. Se evaluaron 8185 casos en los que se comparó sobrevida a 5 años y sobrevida global asociada a enfermedad. Se observó que el tratamiento definitivo de la próstata en pacientes con cáncer de próstata metastásico aumenta de manera significativa la sobrevida, tal como se puede observar en el gráfico número 1. (28).

En este gráfico se observa la sobrevida global de pacientes con cáncer de próstata metastásico según el tipo de tratamiento recibido. Prostatectomía radical (PR), braquiterapia (BT) y pacientes control o que no se realizan terapia quirúrgica o radioterapia (NSR).

Modificado de European Urology 2014 65, 1058-1066 DOI: (10.1016/j.eururo.2013.11.012)

Otro estudio importante es el de Heidenreich et al., el cual compara series de pacientes que separó en dos grupos. El grupo "A" presentaba enfermedad metastásica de bajo volumen (tres o menos lesiones esqueléticas) sin lesiones metastásicas linfonodales viscerales o extensas, que fueron sometidos a PR además de terapia con ADT. El grupo "B" estaba representado por aquellos tratados sólo con ADT. Los resultados describen que en los pacientes en los que se realizó la prostatectomía radical presentaron un mayor tiempo de resistencia a la castración (40 vs 29 meses), mejor sobrevida libre de síntomas (39 vs 28 meses) y una mayor sobrevida específica (96 % vs. 84 %), sin embargo, la sobrevida global era similar (29).

De manera similar, un análisis del Munich Cancer Registry describe un seguimiento de 10 años en pacientes con linfonodos positivos, los pacientes en los que se realizó una PR presentaron una sobrevida de un 64 % versus 28 % para aquellos en los que no se realizó el procedimiento quirúrgico (30).

Respecto a la cirugía en cáncer localmente avanzado se han desarrollado una serie de reportes como el trabajo de Ghavamian R. et al, que describe una serie de 79 hombres tratados con PR y orquiectomía adyuvante, versus 79 hombres tratados sólo con orquiectomía, presentando una sobrevida total a 10 años de 66 % versus 28 % en favor de la prostatectomía radical (31).

Se realizó un estudio para evaluar el outcome perioperatorio y a largo plazo de la PR en una cohorte seleccionada de 11 pacientes con cáncer oligometastásico tratados con PR y resección linfonodal extendida entre los años 2006-2011. Se evaluó la progresión clínica a 7 años y la mortalidad específica con tasas de sobrevida de 45 % y 82 % respectivamente, estos resultados sugieren que el tratamiento quirúrgico sería efectivo y seguro en una cohorte altamente específica. (32)

A pesar de los trabajos descritos previamente, uno de los estudios más recientes presenta diferencias respecto a los resultados de la prostatectomía radical. El estudio

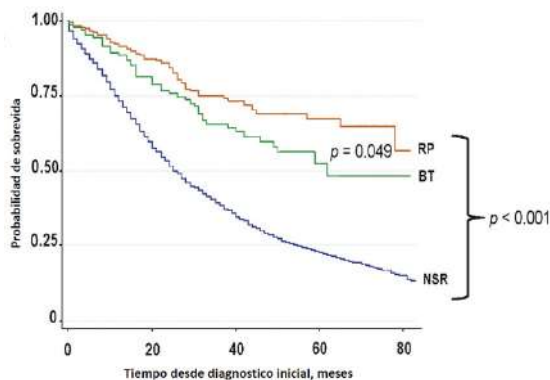


Gráfico 1.

fue realizado con datos institucionales prospectivos de los centros Martini-Klinik Prostate Cancer Centre y Copenhagen Prostate Cancer Center, en los que evaluaron 43 pacientes con cáncer de próstata con metástasis óseas de bajo volumen (menos de tres lesiones) en los que se realizó PR y 40 pacientes de grupo control que recibieron terapia sistémica con los mismos criterios de inclusión. En este caso no se reportaron diferencias significativas en la sobrevida específica ni global, pero si se observó una disminución de las complicaciones locorregionales de los pacientes en los que se realizó cirugía, presentando una controversia a los resultados presentados en los trabajos previamente descritos. (33)

CONCLUSION

Las mejoras en modalidades diagnósticas están haciendo aumentar la detección del cáncer oligometastático con frecuencias antes nunca descritas en la literatura, sin embargo, aún hay datos insuficientes para sacar conclusiones definitivas y confiables respecto al manejo de esta entidad. En base a la revisión descrita previamente, los nuevos datos sugieren que la cirugía podría representar una modalidad terapéutica útil en el manejo de cáncer de próstata oligometastático. El rol de la prostatectomía radical en pacientes sin metástasis es claro, sin embargo, cada vez se presenta más evidencia a favor de su uso como terapia en cánceres M1. La realización de estudios prospectivos será una herramienta fundamental para determinar el mejor curso de terapia y sería interesante para definir conductas respecto a su uso como estrategia individual o si presentaría un beneficio mayor asociarlas a terapias sistémicas. Por lo anterior, nuevos estudios y definir un protocolo clínico para el manejo de pacientes con cáncer prostático oligometastático son los principales desafíos que plantear a futuro.

REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:5–29.
2. DEIS, MINSAL, Mortalidad por causas, Serie histórica.
3. Weiner AB, Matulewicz RS, Eggen SE, Schaeffer EM. Increasing incidence of metastatic prostate cancer in the United States (2004–2013). *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* (2016) 19, 395–397 (2016).
4. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the “Docetaxel Era”: Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019) *Eur Urol.* 2015;67:1028–1038.
5. Jeffrey J. Tosoian1, Michael A. Gorin1, Ashley E. Ross1, Kenneth J. Pienta1, et al.. Oligometastatic prostate cancer: definitions,

clinical outcomes, and treatment considerations. *Nature Reviews Urology.* 14, 15–25 (2017). doi:10.1038/nrurol.2016.175
Published online. 11 October 2016.

6. Khoo V. Is there another bite of the cherry? The case for radical local therapy for oligometastatic disease in prostate cancer. *Eur Urol.* 2016;69(1):13–4. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.073.
7. Stevens, D.J. & Sooriakumaran, P. *Curr. Treat. Options in Oncol.* (2016) 17: 62. <https://doi.org/10.1007/s11864-016-0439-8>
8. Bernard B, Gershman B, et al. Approach to Oligometastatic Prostate Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016;35:119–29.
9. Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget.* 2015;6:8491–8524.
10. Conde Moreno AJ, Ferrer Albiach C, Muelas Soria R, et al. Oligometastases in prostate cancer: restaging stage IV cancers and new radiotherapy options. *Radiat Oncol.* 2014;9:258.
11. Ost P, Jereczek-Fossa BA, As NV, et al. Progression-free survival following stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer treatment-naive recurrence: a multi-institutional analysis. *Eur Urol.* 2016;69:9–12.
12. Reyes D, Pienta K. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget.* 2015;6(11):8491–524. doi: 10.18632/oncotarget.3455
13. Murphy, Declan G. et al. “Gotta Catch ‘em All”, or Do We? Pokemet Approach to Metastatic Prostate Cancer. *European Urology*, 2017, Volume 72, Issue 1, 1 – 3.
14. Jeffrey J. Tosoian1, Michael A. Gorin1, Ashley E. Ross1, Kenneth J. Pienta1, et al.. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. *Nature Reviews Urology.* 14, 15–25 (2017). doi:10.1038/nrurol.2016.175
Published online. 11 October 2016.
15. Khoo V. Is there another bite of the cherry? The case for radical local therapy for oligometastatic disease in prostate cancer. *Eur Urol.* 2016;69(1):13–4. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.073.
16. Weichselbaum R Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011.
17. MacDermid D, Weichselbaum R, Salama J. A rationale for the targeted treatment of oligometastases with radiotherapy. *J Surg Oncol.* 2008;98(3):202–6. doi: 10.1002/jso.21102.
18. Khoo V. Is there another bite of the cherry? The case for radical local therapy for oligometastatic disease in prostate cancer. *Eur Urol.* 2016;69(1):13–4. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.073.
19. Ost P, Jereczek-Fossa BA, As NV, et al. Progression-free survival following stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer treatment-naive recurrence: a multi-institutional analysis. *Eur Urol.* 2016;69:9–12.
20. Engel J, Bastian PJ, Baur H, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol.* 2010;57:754–761.
21. Glehen O, Mohamed F, Gilly F. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol.*

- 2004;5(4):219–28. doi: 10.1016/S1470-2045(04)01425-1.
22. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998;352(9132):930–942.
 23. Bristow R. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1248–59. doi: 10.1200/JCO.20.5.1248.
 24. Nitta T, Sato K. Prognostic implications of the extent of surgical resection in patients with intracranial malignant gliomas. *Cancer*. 1995;75(11):2727–31. doi: 10.1002/1097-0142(19950601)75:11<2727::AID-CNCR2820751115>3.0.CO;2-H.
 25. Mickisch G, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9286):966–70. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06103-7.
 26. Cheng CW, Bergstralh EJ, Zincke H. Stage D1 prostate cancer. A nonrandomized comparison of conservative treatment options versus radical prostatectomy. *Cancer*. 1993;71(3, Suppl):996-1004.
 27. Thompson IM, Tangen C, Basler J, et al. Impact of previous local treatment for prostate cancer on subsequent metastatic disease. *J Urol*. 2002;168:1008-1012.
 28. Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol*. 2014 Jun;65(6):1058-66. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.012. Epub 2013 Nov 20.
 29. Heidenreich A, Pfister D, Porres D. Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. *J Urol*. 2015;193:832-838.
 30. Engel J, Bastian PJ, Baur H, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol*. 2010;57:754-761.
 31. Ghavamian R, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol*. 1999;161:1223-1227, discussion 1227-1228.
 32. Gandaglia, Giorgio et al. Radical Prostatectomy in Men with Oligometastatic Prostate Cancer: Results of a Single-institution Series with Long-term Follow-up. *European Urology*, Volume 72 , Issue 2 , 289 – 292.
 33. Steuber, Thomas et al. Does Cytoreductive Prostatectomy Really Have an Impact on Prognosis in Prostate Cancer Patients with Low-volume Bone Metastasis? Results from a Prospective Case-Control Study. *Eur Urol Focus*. 2017 Jul 8. pii: S2405-4569(17)30171-2.