

## *El papel de la observación clínica en el carcinoma de próstata localizado*

**Wilt T.J, Brawer M.K, Jones K.M. et al.**

**Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer**

**N Engl J Med 2012; 367: 203-213**

*El tratamiento del cáncer de próstata en estadios iniciales es controvertido. Los estudios previos a la generalización del diagnóstico precoz del carcinoma prostático con el análisis de antígeno prostático específico (PSA) mostraban resultados contradictorios sobre la mayor eficacia de un manejo conservador frente a cirugía o radioterapia local. En la era PSA se realizó un estudio observacional que mostraba buena supervivencia a 10 años con manejo conservador. A pesar de esto, debido a la falta de evidencia científica los especialistas suelen optar por un manejo agresivo en este tipo de tumores.*

El objetivo de este estudio, conocido con el acrónimo PIVOT, era comparar el uso de la prostatectomía radical con la observación clínica en hombres diagnosticados de cáncer de próstata localizado. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado en el que se incluyeron 731 pacientes reclutados de 44 Hospitales de Veteranos y 8 Institutos Nacionales del Cáncer estadounidenses desde 1994 hasta 2002 y se realizó seguimiento hasta enero de 2010. Los criterios de inclusión consistían en pacientes varones menores de 75 años, con cáncer histológicamente confirmado T1-T2N×M0 hace menos de 12 meses, cifras de PSA <50ng/ml, gammagrafía ósea negativa para metástasis, sin contraindicación para cirugía prostática y esperanza de vida mayor de 10 años.

A pesar de que el tamaño muestral calculado se estableció en 2000 pacientes, por dificultades en el reclutamiento sólo se consiguieron incluir 731 pacientes en el estudio, manteniéndose según los autores una potencia estadística del 91% para demostrar una reducción de la mortalidad de un 25%. Se realizó una aleatorización estratificada por centro de procedencia asignando a los pacientes en dos grupos: prostatectomía radical u

observación clínica. Las características basales de los dos grupos del estudio fueron homogéneas, siendo la media de edad 67 años y la mediana del valor de PSA 7,8 ng/dl. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían un estadio T1c (detectado únicamente por PSA, no palpable).

13.022 pacientes fueron evaluados para entrar en el estudio, pero únicamente 5.023 cumplían los criterios de inclusión y 731 aceptaron participar. 364 se asignaron al grupo de prostatectomía radical operándose sólo 281. Por otra parte, 367 se asignaron al grupo de observación, de los cuales 75 tuvieron que someterse a tratamiento de rescate con cirugía o radioterapia. No se especifican los motivos por los que algunos pacientes no siguieron la intervención asignada por la aleatorización. Sin embargo, el análisis estadístico final se realizó según la intención de tratar.

Dentro cada grupo se establecieron 7 subgrupos de factores de riesgo: edad (menor o mayor de 65 años), raza, comorbilidad, autopercepción del estado basal, niveles de PSA (menor o mayor de 10), grado histológico

**Tabla 1:** Análisis por subgrupos de la mortalidad por cualquier causa entre el grupo de pacientes sometidos a prostatectomía radical y a observación clínica en el estudio PIVOT, adaptada de Wilt et al, 2012.

Subgrupo	Observación Clínica	Prostatectomía Radical	Hazard Ratio (95% IC)
	Nº de eventos/Nº total		
Total	183/367	171/364	0.88 (0.71-1.08)
PSA			
≤ 10	101/241	110/238	1.03 (0.79-1.35)
> 10	77/125	61/126	0.67 (0.48-0.94)*
Riesgo Tumoral			
Bajo	59/148	62/148	1.15 (0.80-1.66)
Intermedio	70/120	59/129	0.69 (0.49-0.98)*
Alto	49/80	42/77	0.74 (0.49-1.13)

\* Estadísticamente significativo

de Gleason (menor o mayor de 7; en una escala de 2 a 10, siendo 10 el tumor menos diferenciado) clasificación de Riesgo Tumoral de D'Amico (bajo, intermedio, alto; considera estadio tumoral, grado histológico y PSA).

Los autores consideran que las características basales de los pacientes que participaron en el estudio PIVOT son similares a los pacientes que declinaron participar en el proceso de aleatorización y también similares a aquellos que recibieron diagnóstico de cáncer de próstata sin cumplir criterios de inclusión.

La variable principal era la mortalidad por cualquier causa y fue similar en el grupo de prostatectomía (47%) y en el de observación clínica (49,9%) sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (Tabla 1). Esto podría suponer un beneficio absoluto de 2,9 muertes por cualquier causa evitadas por cada 100 pacientes tratados y un NNT (número de pacientes que necesitaríamos someter a prostatectomía para evitar una muerte por cualquier causa) de 35.

En el análisis de subgrupos (Tabla 1) no se observaron diferencias en la mortalidad en el grupo de prostatectomía en relación a la edad, raza, estado basal o comorbilidad. En pacientes prostatectomizados, con niveles de PSA>10 o tumor de riesgo intermedio se observó una disminución de la mortalidad general. Por otro lado, se observó una ligera

y no significativa reducción de la mortalidad tanto por múltiples causas como asociada a cáncer de próstata en el grupo sometido a observación en los subgrupos con niveles de PSA<10 y en el de tumores de bajo riesgo. Al ser un análisis de subgrupos, estos hallazgos plantean nuevas hipótesis pero no las confirman, ya que los resultados obtenidos podrían deberse al azar.

El estudio decidió utilizar como variable principal la mortalidad por cualquier causa debido al sesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento que existe en la actualidad en relación al cáncer de próstata con el aumento de los métodos de cribaje y diagnóstico y a las limitaciones del uso de la mortalidad asociada a cáncer de próstata como variable ya planteadas en otros trabajos previos, incluso con el uso de comités independientes y estandarizados. A pesar de ello se analizó como variable secundaria la mortalidad asociada al cáncer de próstata o a su tratamiento, obteniéndose resultados similares a los de mortalidad global o por cualquier causa.

Se analizaron además como variables secundarias la aparición de metástasis óseas y morbilidad perioperatoria. En el grupo de prostatectomizados aparecieron metástasis óseas en 17 pacientes (4.7%) mientras que en el grupo sometido a observación en 39 (10.6%) con hazard ratio de 0.40 (0.22-0.70; p<0.001), siendo este resultado estadísticamente significativo. Se produjeron mínimos cambios

**Tabla 2:** Análisis de aparición de incontinencia urinaria y disfunción eréctil, adaptada de Wilt et al, 2012.

Disfunción	Observación Clínica	Prostatectomía Radical	Valor de p
Nº de eventos/Nº total (%)			
Incontinencia urinaria	18/284 (6.3)	49/287 (17.1)	<0,001
Disfunción eréctil	124/281 (44.1)	231/285 (81.1)	<0,001

en la incidencia acumulativa tras 8 años de seguimiento.

Durante los primeros 30 días tras la cirugía ocurrieron complicaciones perioperatorias en el 21.4% de los prostatectomizados siendo la más prevalente la infección de la herida quirúrgica. A los dos años, se observa una mayor notificación por los pacientes de incontinencia urinaria siendo el riesgo atribuible de 11 casos de incontinencia urinaria por cada 100 pacientes prostatectomizados. El NNH (número de pacientes operados para que aparezca un caso de incontinencia urinaria) sería de 10. Apareció además mayor frecuencia de disfunción eréctil en los pacientes asignados al grupo de prostatectomía, siendo el riesgo atribuible de 37 casos de disfunción eréctil por cada 100 pacientes prostatectomizados. El NNH (número de pacientes operados para que aparezca un caso de disfunción eréctil) sería 3. (Tabla 2).

El estudio concluye que no hay diferencias en mortalidad entre prostatectomía u observación en pacientes que cumplan los criterios de inclusión, por lo que en éstos no estaría indicado realizar la prostatectomía radical debido a la agresividad de esta operación y a la alta frecuencia de efectos adversos. Se debería tener en cuenta que menos de un 10% de los pacientes eran menores de 60 años, debido a su poca representación se debe prestar especial precaución en este colectivo a la hora de tomar decisiones clínicas en base a este ensayo.

Consideramos relevante que pacientes con tumores no palpables detectados mediante PSA constituyeran más de la mitad de la muestra y que las conclusiones de los subgrupos orienten hacia beneficios de la observación más marcados en pacientes con cifras bajas de PSA y riesgo bajo. Estos

datos plantean la hipótesis de disminución de la mortalidad en estos subgrupos con el manejo conservador, que debe ser analizada en ensayos clínicos futuros.

En cambio, en pacientes con PSA>10 parece estar más indicada la realización de prostatectomía según el análisis de subgrupos, pero de nuevo serían necesarios estudios adicionales para poder confirmar esta hipótesis.

Alberto SAN FRANCISCO RAMOS

Marta VIÑARÁS MOLINERO