

Análisis crítico de un artículo: Cáncer de próstata inicial ¿operar o esperar?

Solange Rivera M^{1,2}, Hugo Catalano N³, Matías Manzotti E³, Lorena Valenzuela DB^{1,2a}, Cecilia Nine M³.

Early prostate cancer: Radical prostatectomy or watchful waiting?

Critically appraised article: Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlen BJ, Johansson JE; Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Links Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2005; 352: 1977-84.

Background In 2002, we reported the initial results of a trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in the management of early prostate cancer. After three more years of follow-up, we report estimated 10-year results. Methods: From October 1989 through February 1999, 695 men with early prostate cancer (mean age, 64.7 years) were randomly assigned to radical prostatectomy (347 men) or watchful waiting (348 men). The follow-up was complete through 2003, with blinded evaluation of the causes of death. The primary end point was death due to prostate cancer; these secondary end points were death from any cause, metastasis, and local progression. Results: During a median of 8.2 years of follow-up, 83 men in the surgery group and 106 men in the watchful-waiting group died

¹Unidad de Medicina Basada en Evidencia, Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Departamento de Medicina Familiar Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Servicio de Clínica Médica. Hospital Alemán. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Argentina

^aResidente

Correspondencia a: umbeuc@med.puc.cl

(P=0.04). In 30 of the 347 men assigned to surgery (8.6 percent) and 50 of the 348 men assigned to watchful waiting (14.4 percent), death was due to prostate cancer. The difference in the cumulative incidence of death due to prostate cancer increased from 2.0 percentage points after 5 years to 5.3 percentage points after 10 years, for a relative risk of 0.56 (95 percent confidence interval, 0.36 to 0.88; P=0.01 by Gray's test). For distant metastasis, the corresponding increase was from 1.7 to 10.2 percentage points, for a relative risk in the surgery group of 0.60 (95 percent confidence interval, 0.42 to 0.86; P=0.004 by Gray's test), and for local progression, the increase was from 19.1 to 25.1 percentage points, for a relative risk of 0.33 (95 percent confidence interval, 0.25 to 0.44; P<0.001 by Gray's test). Conclusions: Radical prostatectomy reduces disease-specific mortality, overall mortality, and the risks of metastasis and local progression. The absolute reduction in the risk of death after 10 years is small, but the reductions in the risks of metastasis and local tumor progression are substantial.

CONCLUSIÓN DE LOS REVISORES:

La prostatectomía radical comparada con conducta expectante reduce el riesgo de metástasis y progresión local, pero no es significativa la reducción de mortalidad general y específica por cáncer prostático.

PREGUNTA CLÍNICA:

En pacientes adultos menores de 75 años con adenocarcinoma de próstata en etapa temprana, ¿reduce la mortalidad la prostatectomía radical comparada con conducta expectante (observación)?

CONTEXTO:

El manejo de los pacientes con cáncer de próstata inicial es controversial. Aunque no existen estudios randomizados de buena calidad metodológica ni con seguimiento suficientemente prolongado que demuestren beneficio, la prostatectomía radical es uno de los procedimientos más ampliamente utilizados para el cáncer de próstata temprano. Estudios tempranos muestran una reducción en la progresión de la enfermedad posterior a la cirugía comparado con radioterapia¹, pero no se observó cambios en la sobrevida a los 20 años de seguimiento^{2,3}. La revisión de estudios observacionales presenta escasa evidencia para apoyar alguna recomendación específica en el tratamiento de cáncer de próstata inicial^{4,5}. Aún sin un tratamiento inicial, sólo una pequeña proporción de todos los pacientes con cáncer diagnosticado en un estadio clínico temprano mueren de cáncer de próstata dentro de los 10 a 15 años del diagnóstico⁶. Un estudio reciente reporta que la tasa de mortalidad anual debida a cáncer de próstata permanece estable luego de 15 años del diagnóstico⁷, lo cual no sustentaría el tratamiento agresivo para el cáncer de próstata localizado de bajo grado.

La conducta expectante es una de las opciones que debe evaluar el médico al enfrentar un paciente con diagnóstico de cáncer de próstata temprano.

Por esta razón es importante contar con estudios randomizados que evalúen el efecto en la morbi-mortalidad a largo plazo de la cirugía radical comparada con la conducta expectante.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:

Tipo de estudio: randomizado. **Pacientes:** 698 hombres menores de 75 años con adenocarcinoma de próstata recientemente diagnosticado, estadio T0d, T1 o T2, bien o moderadamente diferenciado (según criterios OMS) y con expectativa de vida mayor a 10 años. Se excluyeron pacientes con cintigrama óseo alterado o antígeno prostático específico (APE) > 50 ng/ml. **Intervención:** 347 pacientes fueron sometidos a cirugía (prostatectomía radical). **Comparación:** 348 pacientes solo se observaron (conducta expectante). **Outcomes: Primario:** mortalidad específica por cáncer de próstata. **Secundarios:** mortalidad general, metástasis a distancia y progresión local. Seguimiento: promedio de 8,2 años.

VALIDEZ

Randomizado:	SI
Ocultamiento de secuencia de aleatorización:	SI
Seguimiento:	100%
Análisis con intención de tratar:	SI
Fueron ciegos a la intervención:	
Pacientes	NO
Tratantes	NO
Recolectores de datos	No consignado
Adjudicadores de eventos	SI
Análisis de datos	SI
Grupos similares respecto a variables pronósticas conocidas:	SI*

*en el grupo de conducta expectante hubo 14,4% en estadio T1b vs 9,5% en el grupo de cirugía, en cambio hubo 18,1% con APE < de 4 en grupo de conducta expectante vs 12,4% en grupo de cirugía.

RESULTADOS

Evento	RR 95% IC	RRA 95% IC
Mortalidad por cáncer de próstata	0,56 (0,36 - 0,88)	5,3 (-0,3 - 11)
Mortalidad global	0,74 (0,56 - 0,99)	5,0 (-2,8 - 13)
Metástasis a distancia	0,60 (0,42 - 0,86)	10,2 (3,1 - 17,2)
Progresión local	0,33 (0,25 - 0,44)	25,1 (19,2 - 44,3)

COMENTARIOS Y APLICACIÓN PRÁCTICA

- El estudio cumple casi todos los criterios de validez interna, siendo de muy buena calidad metodológica.
- Los resultados muestran disminución clínicamente relevante y estadísticamente significativa de la aparición de metástasis a distancia y de la progresión local.
- Al analizar la mortalidad por cáncer de próstata, se observa una disminución importante del riesgo relativo de morir por cáncer de próstata (44%). Sin embargo, en términos absolutos la reducción es sólo del 5,3% sin alcanzar significación estadística.
- En relación a mortalidad general, los autores concluyen que se demuestra una reducción con la prostatectomía, sin embargo nuestro análisis de los resultados muestra que esta diferencia no es significativa en términos absolutos. Lo cual ya se observaba en los resultados preliminares del estudio⁸.
- Es importante además precisar la población en la que se realizó este estudio. La mayoría de los cánceres eran palpables y sólo el 12% fueron detectados por APE. Todos los pacientes tenían, en general, un buen estado de salud y el tipo de tumor estudiado era diferenciado o moderadamente bien diferenciado (mejor pronóstico).
- En suma, este estudio muestra evidentes beneficios de la prostatectomía en cuanto a la reducción del riesgo de metástasis y de progresión local, pero no permite asegurar que haya disminución de mortalidad. Así la decisión final, como siempre, debiera ser discutida con el paciente.

REFERENCIAS

1. PAULSON DF, LIN GH, HINSHAW W, STEPHANI S. Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1982; 128: 502-4.
2. GRAVERSEN PH, NIELSEN KT, GASSER TC, CORLE DK, MADSEN PO. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer: a fifteen-year follow-up. *Urology* 1990; 36: 493-8.
3. IVERSEN P, MADSEN PO, CORLE DK. Radical prostatectomy versus expectant treatment for early carcinoma of the prostate: twenty-three year followup of a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995; 172: 65-72.
4. CHODAK GW, THISTED RA, GERBER GS, JOHANSSON JE, ADOLFSSON J, JONES GW ET AL. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 242-8.
5. 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: 2650-8.
6. JOHANSSON JE, ANDREN O, ANDERSSON SO, DICKMAN PW, HOLMBERG L, MAGNUSON A, ADAMI HO. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004; 291: 2713-9.
7. ALBERTSEN PC, HANLEY JA, FINE J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005; 293: 2095-101.
8. HOLMBERG L, BILL-AXELSON A, HELGENSEN F, SALO J, FOLMERZ P, HÄGGMAN M ET AL. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 781-89.