



Editorial

Manejo del cáncer de próstata oligometastásico: Una perspectiva del radioterapeuta

Juan Carlos Galvis¹ ¹ Jefe de Radioterapia. Clínica Los Nogales, Bogotá, Colombia

Urol Colomb 2022;31(2):e47–e48.

La definición de enfermedad oligometastásica actual, corresponde a aquella enfermedad metastásica susceptible de ser tratada con una terapia ablativa - sin importar el número de lesiones -, siendo aun controvertido, si se incluye o no, el compromiso a nivel hepático. Siempre que se hace referencia a esta enfermedad, se debe subclasificar en sincrónica o metacrónica, esto debido a su pronóstico.¹

Los grupos de pronóstico en cáncer de próstata metastásico sensible a la castración se han basado en el número y distribución de metástasis. Si bien hay varios grupos, consorcios o colaboraciones que han evaluado esto como SWOG, MDACC, CHARTED y LATITUDE, independientemente de la definición, los pacientes con pobre pronóstico o enfermedad de alto volumen, presentan desenlaces oncológicos más pobres en comparación con aquellos de bajo volumen.²

En la actualidad no contamos con evidencia surgida a partir de estudios aleatorizados para apoyar el uso de terapias de radiación como la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT), radioterapia estereotáctica ablativa (SABR) o terapia dirigida a la metástasis (MDT) en pacientes con cáncer de próstata oligometastásico sensible a la castración sincrónico, aunque si la hay en datos de estudios retrospectivos, esperando que dicha respuesta logré ser resuelta en el análisis final de STAMPEDE 2 (anteriormente brazo M, con más de 1800 pacientes) a quienes se les aleatorizó entre radioterapia al tumor primario más terapia sistémica con o sin terapia dirigida a la metástasis, en donde hasta el momento en los pacientes con enfermedad de bajo volumen con metástasis metacrónicas tenía una mediana de supervivencia global sustancialmente más larga (aproximado de 8 años) en comparación con los pacientes con metástasis de novo (aproximado 4.5 años).³

Como radiooncólogo debo decir que es en el escenario de metástasis metacrónicas y de bajo volumen, donde la SBRT en las lesiones tiene un papel fundamental en el tratamiento, pues se considera que es una enfermedad más favorable e incluso “curable”.

Durante aproximadamente 70 años, este estadio de la enfermedad se ha tratado con simplemente supresión androgénica, sin embargo, la evidencia actual no solo en los resultados y avances en la radioterapia, si no también, en la terapia sistémica, nos indican que es el momento de la historia para emplear todas las herramientas disponibles para intentar curar o cronificar a los pacientes que se presentan en este estadio de la enfermedad.

En el espectro de la enfermedad metacrónica, el paciente índice usual corresponde a un hombre mayor con comorbilidades, con enfermedad de bajo volumen que aparece varios años después de la terapia local (prostatectomía radical o radioterapia local). Contamos con evidencia basada en estudios fase 2, en donde se demuestra una supervivencia libre de progresión (PFS) – con mínima toxicidad – al realizar SBRT a los pacientes con enfermedad oligometastásica, e incluso, mejoría en la supervivencia global (OS) en estudios que han incluido tumores de diferentes orígenes.^{4,5}

Los estudios de pacientes con cáncer de próstata con metástasis metacrónicas parten de un desenlace denominado *supervivencia libre de supresión androgénica* al emplear la SBRT, un aspecto especialmente relevante en pacientes con comorbilidades y con una expectativa de vida corta, al suponer una menor toxicidad que las terapias de supresión de andrógenos, sin embargo, bajo el precepto que supone una enfermedad “curable”, podría plantearse el uso de terapia médica de radiosensibilización como los análogos/antagonistas LHRH e inhibidores del receptor de andrógenos de nueva generación (NHT) por un periodo de tiempo determinado para tratar la enfermedad de manera radical.⁶

Contamos con evidencia suficiente acerca del beneficio en OS con el uso de NHT en pacientes con cáncer de próstata sensible a la castración como abiraterona o enzalutamida y PFS con abiraterona (STAMPEDE, LATITUDE), enzalutamida (ENZAMET, ARCHES) y apalutamida (TITAN). ¿Deben ser

Address for correspondence
 Juan Carlos Galvis, Médico
 especialista en Radioterapia. MSc
 en Cáncer de Próstata, Jefe de
 Radioterapia. Clínica Los Nogales,
 Bogotá, Colombia
 (e-mail: juangalvis@me.com).
 DOI <https://doi.org/10.1055/s-0042-1750016>.
 ISSN 0120-789X.
 e ISSN 2027-0119.

© 2022. Sociedad Colombiana de Urología. All rights reserved.
 This is an open access article published by Thieme under the terms of the
 Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License,
 permitting copying and reproduction so long as the original work is given
 appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or
 adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)
 Thieme Revinter Publicações Ltda., Rua do Matoso 170, Rio de
 Janeiro, RJ, CEP 20270-135, Brazil

entonces los *NHT* la piedra angular de los nuevos estudios clínicos de la enfermedad oligometastásica?⁷

No es del todo claro cual es el límite superior de lesiones metastásicas para realizar SBRT (3 a 5 metástasis), por ello un concepto emergente ha tomado fuerza; el “*Quantitative Total Tumour Volume with PSMA PET/CT*”, en donde para un volumen cuantitativo total de 40 ml se obtiene una óptima clasificación de los pacientes de baja o alta carga, independiente al número restrictivo de las lesiones basado en la clasificación del estudio CHAARTED con imágenes convencionales.^{8,9}

En el periodo comprendido entre 2001 a 2021, se han realizado un mayor número de publicaciones por año de estudios de PET/CT-PSMA en comparación con la resonancia corporal total (*WB-MRI*) o gammagrafía ósea, estudios de imagen que, en su momento de aparición y adopción en la práctica médica, no requirieron de ese volumen de información para soportar su uso. El PET/CT-PSMA tiene un 27% de mayor precisión que las imágenes convencionales en la estadificación de los pacientes con cáncer de próstata, con una menor tasa de falsos positivos empleando gammagrafía ósea con tomografía axial computarizada (*TAC*) (23% vs. 7%). Por lo tanto, si una prueba diagnóstica tiene más precisión y menos falsos positivos, no existe una migración de estadiaje.⁸

En referencia al uso de PET/CT-PSMA en los pacientes con enfermedad oligometastásica metacrónica, el estudio ORIOLE en el que se comparó el uso de SBRT versus observación, evaluó de manera ciega la carga metastásica con esta modalidad imagen, demostrando que las lesiones ávidas (positivas) no tratadas conducen a recaída o una menor *SLP*. Por ello, se deben usar las imágenes con mayor sensibilidad disponibles para estadificar y definir el tratamiento.¹⁰

La *MDT* es mejor que la observación en este escenario de pacientes, pero hay que tener en consideración el perfil genómico del tumor primario con mutaciones de alto riesgo, entendidas como mutaciones somáticas o germinales patógenas en ATM, BRCA1/2, RbA, TP53, quienes se benefician aún más de estas terapias. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con perfil de riesgo alto mutacional, presentan recaída dentro de los 2 años siguientes a la SBRT sola, lo cual nos plantea que en estos pacientes es necesario el tratamiento sistémico agregado a la SBRT.¹¹

Cuáles son las preguntas más relevantes que nos plantea el manejo del cáncer de próstata sensible a la castración metastásico:

- ¿Se puede curar una proporción de pacientes?
 - ¿Quiénes son?
- ¿Qué tratamiento(s) para qué pacientes?
 - Necesitamos biomarcadores validados
- ¿Se puede retrasar la terapia sistémica?
 - ¿En quién?
- ¿Duración óptima de la terapia sistémica?
- ¿Existe un límite superior de metástasis para la MDT en combinación?

Desde mi perspectiva, en pacientes cáncer de próstata sensible a la castración oligometastásico se deben usar terapias locales ablativas para toda la enfermedad local y metastásica de baja carga, más terapia de supresión de andrógenos (ADT) durante 2 años con o sin inhibidores del receptor de andrógenos de segunda generación y detener la ADT si el valor del PSA < 0.2ng/ml y no hay enfermedad detectable en el seguimiento.

El tiempo nos dará o no la razón en tratar este subtipo de enfermedad con intención radical curativa.

Conflict of Interest

None declared

Referencias

- 1 Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 2020;21(01):e18–e28
- 2 APCC2022. Sweeny Treatment intensification strategies in mHSPC Prostate Cancer Consensus Conference 2022.
- 3 Parker CC, James ND, Brawley CD, et al; Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;392(10162):2353–2366
- 4 Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, et al; STOPCAP M1 Radiotherapy Collaborators. Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a stopcap systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2019;76(01):115–124
- 5 Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet* 2019;393(10185):2051–2058
- 6 Piet Ost et al. STOMP trial ASCO GU 2020.
- 7 Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(02):121–131
- 8 Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al; proPSMA Study Group Collaborators. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020;395(10231):1208–1216
- 9 Schmidkonz C, Cordes M, Goetz TI, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT derived quantitative volumetric tumor parameters for classification and evaluation of therapeutic response of bone metastases in prostate cancer patients. *Ann Nucl Med* 2019;33(10):766–775
- 10 Phillips R, Shi WY, Deek M, et al. Outcomes of observation vs stereotactic ablative radiation for oligometastatic prostate cancer: the ORIOLE phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6(05):650–659
- 11 Crippa A, De Laere B, Discacciati A, et al. The ProBio trial: molecular biomarkers for advancing personalized treatment decision in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Trials* 2020;21(01):579. Doi: 10.1186/s13063-020-04515-8