



## **Actualización del estudio NRG/RTOG 9408: Terapia de privación androgénica de corta duración para pacientes con cáncer de próstata localizada.**

Comentario: Dra. Evelyn San Martín Meza. Oncóloga Radioterapeuta, Servicio de Radioterapia Oncológica, Hospital Clínico Magallanes Dr. Lautaro Navarro Avaria, Punta Arenas.

El NRG/RTOG 9408 es un estudio clínico randomizado multicéntrico que incluyó a pacientes con cáncer de próstata de tipo adenocarcinoma, no bulky, localizado y con un antígeno prostático específico (PSA) inicial  $\leq 20$  ng/ml con la hipótesis de que se beneficiarían con bloqueo androgénico (BA) de corta duración, aumentando en al menos un 7% su supervivencia global (SG) a 8 años (a un 67%) (1,2). Entre 1994 y 2001, se reclutaron 1979 pacientes elegibles de 212 centros de Norteamérica. Se randomizaron 992 pacientes a la rama de radioterapia sola (RT) y 987 a la rama de RT y BA combinados (RT+BA) la que incluía 4 meses de BA (1). Estos pacientes debían tener un performance status de KPS  $\geq 70$ , con biopsia positiva a adenocarcinoma prostático, estadio localizado (T1b-T2b, según 1992 AJCC) y PSA  $\leq 20$  ng/mL. La etapificación se realizó con tacto rectal, cintigrama óseo y evaluación nodal (TC Pelvis, linfangiografía o quirúrgico) por lo que, además, no debían presentar compromiso de linfonodos regionales ni metástasis a distancia. Otros criterios de exclusión eran quimioterapia, RT y/o hormonoterapia previa o cirugía prostática (1). En cuanto al tratamiento, la RT se entregaba en dosis de 180 cGy por fracción prescritas al isocentro, con técnica 3D conformal. Las zonas a irradiar fueron pelvis con 4680 cGy (próstata y linfonodos regionales), seguidos de boost de 1980 cGy a la próstata (6660 cGy totales). Se omitió la RT nodal en caso de disección nodal negativa, o con un valor de PSA  $\leq 10$  ng/ml o Score de Gleason (GSC) menor a 6. En la rama combinada, el BA consistía de Flutamida oral 250 mg c/ 8 hrs asociado a Goserelina subcutánea mensual (3.6 mg) o Leuprolide intramuscular (7.5 mg) por una duración de 4 meses iniciados 2 meses previo a la RT (1). Además, se condujeron 3 grupos para análisis de subgrupo desde el inicio, no especificados en el protocolo: 1) según grupo de riesgo (bajo vs intermedio vs alto), 2) según edad ( $\leq 70$  vs  $>70$  años), y 3) según raza (blanco vs no blanco). Para definir el grupo de riesgo se utilizaron los criterios de D'Amico (24 casos sin GSC fueron catalogados como riesgo alto). El objetivo primario fue SG y los secundarios fueron mortalidad específica (ME), metástasis a distancia (MD) y falla bioquímica (FB) según consenso de Phoenix (1). En el reporte inicial del año 2011, este estudio contaba con una mediana de seguimiento de 9,1 años (1). En esta actualización se adicionaron 6 años (2).



Al caracterizar las ramas, ambas estuvieron bien balanceadas con una mediana de edad de 70-71 años. En los grupos de riesgo, la rama combinada y rama de RT tuvieron, respectivamente, un 36% y 34% pacientes de bajo riesgo, un 53% y 56% de riesgo intermedio y un 9% aprox. en ambas ramas de alto riesgo. Un 95 y 97% fueron catalogados como Nx por lo que recibieron RT pelviana. La mediana de seguimiento para todos los pacientes fue de 10,4 años con una mediana para los sobrevivientes de 14,8 años. Por lo largo del seguimiento, gran cantidad de pacientes se perdieron (a los 10 y 20 años, 12.7% y 19% de la rama de terapia combinada, 10.6% y 17.8% de la rama RT sola). También es importante destacar que la causa de muerte “desconocida” aumentó progresivamente hasta un 31% entre los 16 a 20 años de seguimiento (2). En cuanto a los objetivos, aunque a los 10 años existía un beneficio en SG con RT+BA, los pacientes con terapia combinada tuvieron un aumento de mortalidad acentuada acercándose a la rama de RT cerca de los 15 años, convergiendo a los 18 años sin diferencias significativas (56% y 23% RT sola vs 63% y 23% rama combinada, respectivamente) (HR=0.94, IC95%: 0.85-1.05, P = 0.94). Aún así, la media de SG estimada a los 18 años, fue de 11,76 años en rama combinada y 11.26 años en rama de RT exclusiva por lo que otorga una diferencia de 6 meses en beneficio de la rama combinada (2). Los beneficios del BA persistieron a los 18 años en los objetivos secundarios, con reducción significativa a 10 y 18 años de ME, FB y MD en todos los subgrupos, sin aumento del riesgo de muerte por efectos tóxicos cardiovasculares o complicaciones de la RT (ME a 10 y 18 años fueron 7% y 14% RT sola versus 3% y 8% grupo combinado (HR=0.56, IC 95%: 0.41-0.75, p <0.001). FB a 10 y 18 años de 47% y 53% en RT sola versus 34% y 40% terapia combinada (HR=0.70, 95%CI: 0.61-0.80, p<0.001). Incidencia acumulada de MD a 10 y 18 años fue de 8% y 13% en RT sola versus 5% y 9% en terapia combinada (HR=0.67, 95%CI: 0.49-0.92, p=0.012) (2). Terapia hormonal de salvataje fue administrada a 34.8% de los pacientes en modalidad combinada versus 44% en RT sola, lo que se combina con un tiempo significativamente menor al uso de hormona de salvataje a los 10 años del tratamiento inicial (HR=1.89, 95% CI: 1.55-2.31, p<0.001). Aun así, esto también pudiera explicar que la SG no se haya visto afectada por la mayor tasa de FB o MD, considerando terapia de salvataje en estos pacientes o por el tipo de cáncer con una progresión más bien indolente. Otra explicación es que dosis moderadas de RT pueden permitir la recuperación de producción de PSA en tejido normal, por lo que la FB no necesariamente obedece a carcinoma residual. Aun así, el largo tiempo requerido para obtener datos de SG y ME, es que este estudio justifica que el objetivo principal sea la FB. Una mayor FB se asocia a mayor número de metástasis a distancia en ambas ramas, pero a los 15 años no predice SG.



En rama la RT sola, pacientes con riesgo bajo e intermedio, la FB a 10 años fueron de 26% y 50% respectivamente, y la ME a 18 años de 6% y 16%. Estos valores fueron similares a la rama combinada con 10 años FB de 28% (riesgo bajo) y 38% (intermedio) y ME a 18 años de 9% y 5% respectivamente. La incidencia de MD a 18 años a todos los pacientes fue bajo, con 11% en RT sola y 8% RT+TDA. En cuanto a toxicidad, no hubo diferencias en ambos grupos, ni tampoco en incidencia de muerte acumulada por otras causas a los 18 años (67% RT sola versus 70% combinado) (2). Lamentablemente, en este estudio existen varias limitaciones para determinar el beneficio en SG de BA corto. En primer lugar, hay alta incidencia de causa desconocida como causa de muerte por el largo seguimiento enmascarando probablemente muerte por cáncer, pero si consideramos el efecto de BA como riesgo cardiovascular, se ha reportado previamente que no habría aumento de muertes por adhesión a BA corto (3), por lo que es improbable que sea el BA lo que aumente las muertes a largo plazo. A su vez, las toxicidades de RT fueron bajas y similares, por lo que es poco probable que las causas desconocidas fueran por algún cáncer no reconocido. Lo segundo, es que la RT se realizó con dosis moderada y con una técnica previa a las que se desarrollan actualmente como lo son IMRT, IGRT, BT de baja y alta dosis, que permiten el mayor escalamiento de dosis de manera segura. Este efecto de mayor dosis podría suprimir el efecto del BA en pacientes seleccionados con riesgo intermedio, pero para ello habrá que esperar los resultados del estudio RTOG 0815 (en curso), que compara 0 meses frente a 6 meses de BA en pacientes de riesgo intermedio (4). Considerando este último punto, la estratificación de los pacientes se realiza bajo una clasificación previa a la actual, no logrando diferenciar el beneficio según paciente riesgo intermedio favorable o no favorable. El uso de BA durante la RT es controversial en riesgo intermedio, pero los datos retrospectivos sugieren un beneficio en riesgo intermedio no favorable (5,6). Considerando esta observación, se realizó un análisis secundario al RTOG 9408 en que 3 patólogos revisaron las muestras, detectando 1068 pacientes de riesgo intermedio, estratificándolos en riesgo intermedio favorable (FIR) y riesgo intermedio no favorable (UIR). Este análisis reveló que de los 890 clasificables, 377 podrían ser categorizados como FIR y 513 como UIR. Los pacientes UIR tenían mayor riesgo de MD (HR 2.36; 95%CI, 1.44 -3.89; P = .001), mortalidad por cáncer (HR, 1.84; 95%CI, 1.29 -2.62; P = .001) y mortalidad por cualquier causa (HR, 1.19; 95%CI, 1.02 -1.40; P = .03). En estos pacientes, el BA redujo las MD (HR, 0.48; 95%CI, 0.28-0.83; P = .008) y mortalidad por cáncer específica (HR, 0.40; 95%CI, 0.26-0.60; P < .001) pero no por toda causa (HR, 0.84; 95%CI, 0.68- 1.03; P = .09). En cambio, en pacientes con FIR, el BH no mejoró ninguno de estos.



En cuanto a SG con media de 15 años, fue mayor en pacientes con TDA y UIR versus los que no recibieron terapia combinada (10,5 años vs 9,8 años, 95%CI, 0.001-1.6 años;  $P = .0497$ ). Esto no se replica en el grupo FIR y el uso de BA (11.0 años vs 10.7 años, respectivamente. 95%CI,  $-0.6-1.2$  años;  $P = .50$ ) (7). Finalmente, existen múltiples limitaciones en estos análisis posteriores como es la diferencia de al menos 20 años en las técnicas de radioterapia, el análisis histológico y actualmente las nuevas clasificaciones genómicas que buscan personalizar la terapia. Será en estos casos, pacientes con riesgo intermedio, que podrían verse beneficiados de una individualización según clasificación biológica y genómica. Con esto, y dada la información disponible, es que mantendría la indicación de dar BA de 4 meses en conjunto RT a aquellos pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio no favorable, hasta contar con nuevos estudios (8).

#### REFERENCIAS

- (1) Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and Short-Term Androgen Deprivation for Localized Prostate Cancer [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1012348>. Massachusetts Medical Society; 2011 [citado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1012348>
- (2) Jones CU, Pugh SL, Sandler HM, Chetner MP, Amin MB, Bruner DW, et al. Adding short-term androgen deprivation therapy to RT in men with localized prostate cancer: long-term update of the NRG/RTOG 9408 randomized clinical trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* [Internet]. 31 de agosto de 2021 [citado 23 de septiembre de 2021];0(0). Disponible en: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(21\)02724-3/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(21)02724-3/fulltext)
- (3) Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV, Sandler HM, et al. Cardiovascular Mortality After Androgen Deprivation Therapy for Locally Advanced Prostate Cancer: RTOG 85-31. *JCO*. 1 de enero de 2009;27(1):92-9.
- (4) Radiation Therapy Oncology Group. A Phase III Prospective Randomized Trial of Dose-Escalated Radiotherapy With or Without Short-Term Androgen Deprivation Therapy for Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2017 dic [citado 21 de septiembre de 2021]. Report No.: NCT00936390. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00936390>
- (5) Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kollmeier M, et al. A New Risk Classification System for Therapeutic Decision Making with Intermediate-risk Prostate Cancer Patients Undergoing Dose-escalated External-beam Radiation Therapy. *European Urology*. 1 de diciembre de 2013;64(6):895-902.
- (6) Androgen deprivation therapy and the risk of death from prostate cancer among men with favorable or unfavorable intermediate-risk disease - Keane - 2015 - *Cancer* - Wiley Online Library [Internet]. [citado 23 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.29420>
- (7) Zumsteg ZS, Spratt DE, Daskivich TJ, Tighiouart M, Luu M, Rodgers JP, et al. Effect of Androgen Deprivation on Long-term Outcomes of Intermediate-Risk Prostate Cancer Stratified as Favorable or Unfavorable: A Secondary Analysis of the RTOG 9408 Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*. 9 de septiembre de 2020;3(9):e2015083.
- (8) Kollmeier MA, McBride S, Gorovets D, Zelefsky MJ. Role of Androgen-Deprivation Therapy Remains Uncertain for Intermediate-Risk Patients When Using Dose-Escalated Radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 30 de septiembre de 2020 [citado 23 de septiembre de 2021]; Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.20.02105>.