

## Tratamiento del cáncer de próstata con intención curativa según la edad y la esperanza de vida



Antonio Ojea Calvo

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Pontevedra. España.

El verdadero problema que plantea actualmente el cáncer de próstata es la sobredetección, que lleva en la mayoría de los casos a un tratamiento innecesario o sobretratamiento, con los consiguientes perjuicios por los efectos secundarios y por el coste económico. El riesgo de sobredetección se ha estimado en el European Randomized Study of Screening of Cancer of Prostate (ERSPC). Según ese estudio, el tiempo que se anticipa el diagnóstico y el riesgo de sobredetección dependen de la edad y de la periodicidad con la que se haga el cribado. Para un cribado programado cada año a la edad de 55 años, el diagnóstico se anticipa una media de 12,3 años y la sobredetección es del 27%; para un cribado a la edad de 75 años el diagnóstico se anticipa en 6 años y la sobredetección es del 56%. Para un cribado programado cada 4 años entre los 55 y los 67 años, el diagnóstico de cáncer se anticipa una media de 11,2 años y la sobredetección es del 48%<sup>1,2</sup>. Los factores pronósticos han mejorado: la proporción de cánceres de próstata de riesgo alto, intermedio y bajo era en la pasada década del 40,9, el 28,0 y el 31,2%, y ha pasado en los primeros años de la década actual al 14,8, el 37,5 y el 47,7%, respectivamente; la incidencia de tumores T1 se incrementó del 16,7 al 48,5%, y la de los tumores T3-4 descendió del 11,8 al 3,5%; los cánceres con valores de antígeno prostático específico (PSA) menores o iguales a 10 ng/ml aumentaron del 43,6 al 77,7% y los cánceres con valores de PSA superiores a 10 ng/ml descendieron en la misma proporción. Sin embargo, aunque el diagnóstico del cáncer de próstata es cada vez más temprano, en estadios más iniciales y con factores pronósticos más favorables, los tratamientos son cada vez más agresivos. Entre los años 1992 y 1994, en el 9,5% de los pacientes con cáncer de próstata localizado se optó por la observación como mejor opción terapéutica y entre 1998 y 2000 sólo se optó por la observación como mejor opción terapéutica en el 5,5% de los pacientes<sup>3,4</sup>.

La edad es un factor a tener en cuenta a la hora de ofrecer tratamiento a un paciente con cáncer de próstata. La mayor parte de los cánceres de próstata tienen una historia natural relativamente prolongada: el 83% de los localizados presenta un crecimiento indolente, con progresión local del tumor y aparición de metástasis después de 10 o 15 años de seguimiento. Por lo tanto, los pacientes con más posibilidades de beneficiarse de un tratamiento agresivo son los que tienen una esperanza de vida de más de 10 años. Si la esperanza de vida de un varón de 65 años es de 15 años, la de un varón de 70 años de 12, la de uno de 75 años de 10 y la de uno 80 años de 7, en teoría, el cáncer de próstata locali-

zado no influiría sobre la esperanza de vida de los pacientes de 70 o más años y el beneficio neto de los métodos terapéuticos disponibles con intención curativa sería nulo. Pero hay casos en los que la enfermedad presenta un potencial más agresivo, que amenaza la esperanza de vida de los pacientes mayores de 70 años: los adenocarcinomas de próstata moderadamente diferenciados (con índice de Gleason de 5-6) reducen la esperanza de vida entre 4 y 5 años; los adenocarcinomas mal diferenciados (Gleason de 7-10) reducen la esperanza de vida entre 6 y 8 años. Por lo tanto, los pacientes de entre 70 y 75 años con cáncer de próstata moderadamente diferenciado o indiferenciado aumentan las posibilidades de supervivencia con un tratamiento radical; los pacientes de entre 75 y 80 años con cáncer de próstata indiferenciado también aumentan la posibilidad de supervivencia con un tratamiento radical<sup>5-8</sup>.

Las opciones terapéuticas con intención curativa del cáncer de próstata localizado son la prostatectomía radical, la radioterapia externa y la braquiterapia en casos seleccionados, y ninguna está exenta de riesgos. Los efectos secundarios y las complicaciones de la cirugía están relacionados con la disfunción eréctil entre el 22 y el 47% en los pacientes de menos de 70 años y entre el 44 y 48% de los pacientes mayores de 70 años; la incontinencia urinaria entre el 5 y 7% de los pacientes de menos de 70 años y en el 14% de los pacientes de más de 70 años; también pueden aparecer otras complicaciones postoperatorias en un 9% de los pacientes, como hernias, accidentes tromboembólicos, infecciones, edema linfático, que están relacionadas con la edad. El 1,7% de las complicaciones postoperatorias requiere intervención quirúrgica con algún caso de colostomía temporal<sup>9,10</sup>. Los efectos secundarios de la radioterapia externa son la disfunción eréctil en el 64% de los pacientes, la toxicidad intestinal de grados 2-3 en el 49% de los pacientes, los síntomas urinarios de grados 2-3 en el 54% de los pacientes, y la incontinencia urinaria grados 1-3 en el 6,1%<sup>11-13</sup>. La braquiterapia tampoco está exenta de efectos adversos: en el 85% de los casos los pacientes desarrollan síntomas irritativos y obstructivos del tracto urinario inferior que requieren tratamiento médico, cateterismos uretrales, resecciones transuretrales o incluso derivación urinaria en el 3,2% de los casos. Los síntomas rectales también pueden ser importantes, ya que se ha descrito un porcentaje del 3,2% de fistulas rectales que se manifestaron en un tiempo medio de 27,3 meses después del implante de las semillas<sup>14-17</sup>.

Según lo expuesto anteriormente, se puede decir que a la hora de optar por un tratamiento con intención curativa en el cáncer de próstata se deben tener en cuenta, como mínimo, la edad del paciente, el estadio tumoral y el grado de diferenciación, para no perjudicarle con un tratamiento innecesario, no exento de efectos adversos. Los pacientes mayores de 70 años con tumores localizados bien diferenciados (Gleason de 2-4) no se tratan inicialmente. Los pacientes con tu-

Correspondencia: Dr. A. Ojea Calvo.  
Complejo Universitario de Vigo.  
Pizarro, 22. 36204 Vigo. Pontevedra. España.  
Correo electrónico: dr.ojea@telefonica.net

Recibido el 25-4-2005; aceptado para su publicación el 27-5-2005.

mores localizados moderadamente diferenciados (Gleason de 5-6) o indiferenciados, con edades comprendidas entre los 70 y los 75 años, ven aumentada la esperanza de vida con una actitud terapéutica radical. Los pacientes con tumores localizados indiferenciados (Gleason de 7-10), con edades comprendidas entre los 75 y los 80 años, también mejoran su esperanza de vida con cirugía o radioterapia.

En el artículo de Ferrer González et al<sup>18</sup> publicado en este mismo número de MEDICINA CLÍNICA los autores analizan el impacto de la radioterapia externa en tres situaciones relacionadas con el cáncer de próstata: radioterapia radical, radioterapia adyuvante y radioterapia de rescate, situaciones diferentes que conviene estratificar y analizar por separado. El objetivo de la radioterapia radical es erradicar el cáncer de próstata localizado con la misma seguridad que la cirugía y aumentar la supervivencia. Por lo tanto, a la hora de hacer la indicación se siguen los criterios establecidos para cualquiera de las modalidades de tratamiento radical, que fueron descritas anteriormente. En pacientes que no cumplen esos criterios, la radioterapia tiene un impacto negativo, por sobretratamiento o por tratamiento ineficaz en tumores T4. La dinámica del PSA es el mejor método para evaluar la eficacia del tratamiento siempre que no se encuentre distorsionada por tratamiento hormonal. El tratamiento hormonal neoadyuvante o adyuvante crea a corto plazo falsas expectativas de curación que, desgraciadamente, no siempre son confirmadas con seguimientos a largo plazo.

El objetivo de la radioterapia adyuvante es complementar a la prostatectomía radical cuando existen dudas de que aún pueden permanecer células tumorales acantonadas en el lecho prostático. La indicación está marcada por la cirugía radical y por los hallazgos histopatológicos de la pieza quirúrgica, asociados fundamentalmente a la presencia de márgenes positivos. La tasa media de márgenes positivos en las piezas de prostatectomía radical se sitúa en el 28%. Los pacientes con márgenes positivos tienen mayor posibilidad de progresión bioquímica y parece ser que tienen más probabilidades de respuesta al tratamiento con radioterapia adyuvante. De forma global, el 50% de pacientes con márgenes positivos presenta recidiva bioquímica a los 5 años. Sin embargo, según nuestra experiencia, no todos los márgenes positivos tienen el mismo comportamiento: los márgenes por incisión capsular recidivan en el 16% y los márgenes por extensión extraprostática en el 67%; los márgenes romos recidivan en el 42% y los espiculados en el 74%; los márgenes de 4 mm o menos recidivan en el 43% y los de más de 4 mm en el 68%; los márgenes únicos recidivan en el 47% y los multifocales en el 100%. Por lo tanto, a la hora de indicar el tratamiento y evaluar los resultados es necesario tener en cuenta los datos histopatológicos que motivaron la indicación con radioterapia adyuvante. Si no se tienen en cuenta los factores de riesgo de recidiva, de entrada se perjudica al 50% de los pacientes que no hubiesen recidivado sin tratamiento por estar curados, contabilizándolos además como un éxito de la radioterapia. La radioterapia adyuvante se administra sobre un lecho quirúrgico todavía cruento, por lo que los efectos adversos son más importantes.

El objetivo de la radioterapia de rescate es eliminar la recidiva local del cáncer de próstata después de la prostatectomía radical. La recidiva del cáncer de próstata después de la prostatectomía radical se sitúa en torno al 30% de los pacientes, y aunque se han descrito casos a los 10 y 15 años de la intervención, suele manifestarse entre los 19 y 24 meses de la intervención quirúrgica. Se diagnostica por la elevación del PSA por encima de 0,2 ng/ml, que es lo que se denomina con el término de fracaso bioquímico o fracaso del PSA. El análisis de la cinética del PSA o comportamiento

del PSA postoperatorio es el mejor método para determinar la localización de la recidiva y clasificarla en local o metastásica. Un tiempo hasta el fracaso del PSA superior a 6 meses predice recidiva local y menor de 6 meses predice diseminación metastásica. Una velocidad de elevación del PSA después de la cirugía a un ritmo de menos de 0,75 ng/ml/año es muy significativa de recidiva local, mientras que si se eleva a una velocidad de más de 0,75 ng/ml/año es sinónimo de diseminación metastásica. Un tiempo de duplicación del PSA superior a 6 meses indica recidiva local y el inferior a 6 meses, recidiva sistémica. La cantidad de PSA también es útil para hacer el diagnóstico diferencial entre recidiva local y sistémica. Un valor de PSA inferior a 2,5 ng/ml es significativo de recidiva local y superior a 2,5 ng/ml de recidiva sistémica. Las técnicas por imagen disponibles actualmente (gammagrafía ósea, tomografía computarizada, resonancia magnética, radioinmunocentellografía y tomografía por emisión de positrones) demuestran poca utilidad en el diagnóstico temprano de la recidiva y en la localización de la recidiva. La biopsia del lecho prostático también es poco eficaz para localizar la recidiva en pacientes con PSA inferior a 1 ng/ml. Siguiendo unos criterios rígidos de selección, solamente pueden ser etiquetadas de recidivas locales el 12% de las recidivas de cáncer de próstata después de la prostatectomía radical. En estos casos seleccionados la radioterapia de rescate en el antiguo lecho prostático es muy eficaz y cura al 88,8% de los pacientes<sup>19</sup>.

En definitiva, el cáncer de próstata es la neoplasia más frecuente del varón. Según los datos que la SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) analiza en 2004, la incidencia del cáncer de próstata en 2002 era de 177 casos/100.000 habitantes. También estima que la mortalidad desciende anualmente a un ritmo del 4% con las medidas diagnósticas y terapéuticas disponibles actualmente. Sin embargo, es de esperar que el envejecimiento de la población, con el consiguiente aumento de la incidencia, pueda inducir a un mayor aumento de la morbilidad, por lo que es necesario buscar tratamientos menos traumáticos, investigar estrategias de prevención y encontrar marcadores que distingan los cánceres indolentes de los agresivos<sup>20</sup>.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carroll PR. Early stage prostate cancer – do we have a problem with over-detection, overtreatment or both? *J Urol*. 2005;173:1061-2.
2. Draisma G, Boer R, Otto SJ, Van der Cruisen IW, Damhuis RA, Schroder FH, et al. Lead times and over-detection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:868-78.
3. Cooperberg MR, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR; CaPSURE. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol*. 2003;170(6 Pt 2):S21-S5; discussion S26-S7.
4. Harlan SR, Cooperberg MR, Elkin EP, Lubeck DP, Meng MV, Mehta SS. Time trends and characteristics of men choosing watchful waiting for initial treatment of localized prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol*. 2003;170:1804-7.
5. Welch HG, Albertsen PC, Nease RF, Bubolz TA, Wasson JH. Estimating treatment benefits for the elderly: the effect of competing risks. *Ann Intern Med*. 1996;124:577-84.
6. Tewari A, Johnson CC, Divine G, Crawford ED, Gamito EJ, Demers R, et al. Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer: a case-control, propensity modeling study stratified by race, age, treatment and comorbidities. *J Urol*. 2004;171:1513-9.
7. Johansson JE, Andren O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA*. 2004;291:2713-9.
8. Alibhai SM, Naglie G, Nam R, Trachtenberg J, Krahn MD. Do older men benefit from curative therapy of localized prostate cancer? *J Clin Oncol*. 2003;21:3318-27.
9. Kundu SD, Roehl KA, Eggener SE, Antenor JA, Han M, Catalona WJ. Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol*. 2004;172(6, Part 1):2227-31.

10. Gillitzer R, Melchior SW, Hampel C, Wiesner C, Fichtner J, Thüroff JW. Specific complications of radical perineal prostatectomy: a single institution study of more than 600 cases. *J Urol*. 2004;172:124-8.
11. Korfage IJ, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Madalinska JB, Kirkels WJ, Habbema JD, et al. Five-year follow-up of health-related quality of life after primary treatment of localized prostate cancer. *Int J Cancer*. 2005;116:291-6.
12. Liu M, Pickles T, Berthelet E, Agranovich A, Kwan W, Tyldesley S, et al. Prostate Cohort Initiative. Urinary incontinence in prostate cancer patients treated with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2005;74:197-201.
13. Peeters ST, Heemsbergen WD, Van Putten WL, Slot A, Tabak H, Mens JW, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61:1019-34.
14. Kollmeier MA, Stock RG, Cesaretti J, Stone NN. Urinary morbidity and incontinence following transurethral resection of the prostate after brachytherapy. *J Urol*. 2005;173:808-12.
15. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen Z, Galbreath RW, Lief JH. Brachytherapy-related dysuria. *BJU Int*. 2005;95:597-602.
16. Shah SA, Cima RR, Benoit E, Breen EL, Bleday R. Rectal complications after prostate brachytherapy. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:1487-92.
17. Sarosdy MF. Urinary and rectal complications of contemporary permanent transperineal brachytherapy for prostate carcinoma with or without external beam radiation therapy. *Cancer*. 2004;101:754-60.
18. Ferrer González F, Casas Durán F, Biete Solà A. Impacto de la edad y de la comorbilidad en la supervivencia y toxicidad del paciente con cáncer de próstata irradiado. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:121-6.
19. Ojea Calvo A, Pérez Rodríguez A, Domínguez Freire F, Alonso Rodrigo A, Rodríguez Iglesias B, Benavente Delgado J, et al. Recidiva local después de la prostatectomía radical y radioterapia de rescate. *Arch Esp Urol*. 2005;58:17-23.
20. Chan JM, Jou RM, Carroll PR. The relative impact and future burden of prostate cancer in the United States. *J Urol*. 2004;172(5 Pt 2):S13-S6; discussion S17.