

# Impacto de la edad y de la comorbilidad en la supervivencia y toxicidad del paciente con cáncer de próstata irradiado

Ferran Ferrer González<sup>a</sup>, Francesc Casas Duran<sup>b</sup> y Albert Biete Solà<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Institut d'Oncologia Radioteràpica. IMAS. Barcelona.

<sup>b</sup>Servei d'Oncologia Radioteràpica. Institut d'Onco-Hematologia. Hospital Clínic. Barcelona. España.



**FUNDAMENTO Y OBJETIVO:** Determinar la influencia de la edad en el momento del diagnóstico en la evolución clínica de los pacientes tratados con radioterapia en 2 dimensiones en el Hospital Clínic de Barcelona por un cáncer de próstata.

**PACIENTES Y MÉTODO:** Se incluyó a 183 pacientes tratados desde noviembre de 1993 hasta abril de 1999. La mediana de seguimiento fue de 41,8 meses y la mediana de la edad se situó en los 70 años. La dosis mediana administrada a la próstata fue de 70 Gy. Se realizaron análisis univariados (Kaplan-Meier, comparación mediante rangos logarítmicos) y multivariados (modelos de regresión de Cox) para valorar la influencia de la edad en la toxicidad y el estudio de factores pronóstico para el control de la enfermedad, supervivencia y toxicidad.

**RESULTADOS:** La supervivencia libre de enfermedad alcanzó un 61,94% a los 5 años, con una supervivencia global del 82,83%. La comorbilidad, que se incrementó significativamente con la edad, redujo la supervivencia global en un factor de 0,4, de modo que pasó del 94,85 al 78,55% a los 5 años. La probabilidad de estar libre de toxicidad a los 5 años fue del 66,46%, sin observar diferencias significativas en función de la edad.

**CONCLUSIONES:** La comorbilidad reduce la esperanza de vida de los pacientes tratados con radioterapia por un cáncer de próstata. La edad no incrementa necesariamente la toxicidad.

**Palabras clave:** Cáncer de próstata irradiado. Edad. Comorbilidad.

Impact of age and comorbidity on survival and toxicity of irradiated prostate cancer patients

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** We intended to assess the impact of age on radiation outcome in patients treated for prostate cancer with 2D planning radiation therapy in clinical practice at the Hospital Clínic of Barcelona Radiation Oncology Department.

**PATIENTS AND METHOD:** One hundred eighty three patients, treated from November 1993 to April 1999, were included. Median follow-up was 41.8 months and median age was 70 years old. Median dose to prostate was 70 Gy. Univariate (Kaplan-Meier with log rank test comparison) and multivariate analysis (Cox's regression models) were done to assess the effect of age on toxicity and to study prognostic factors for disease control, survival and radiation treatment toxicity.

**RESULTS:** Five years disease free survival probability was 61.94%, with an overall survival probability of 82.83%. Although comorbidity increased significantly with age, reduced overall survival by a factor of 0.4, from 94.85% to 78.55% at 5 years. No differences were seen with regard to age in acute or late toxicity. Five years toxicity free probability was 66.46%.

**CONCLUSIONS:** Comorbidities decrease life expectancy in prostate cancer patients treated with radiation. Age does not necessarily suppose an increased risk of late toxicity for selected patients.

**Key words:** Irradiated prostate cancer. Age. Comorbidity.

Correspondencia: Dr. F. Ferrer González.  
Institut d'Oncologia Radioteràpica. IMAS.  
Avda. Sant Josep de la Muntanya, 12. 08024 Barcelona. España.  
Correo electrónico: fferrer@imas.imim.es

Recibido el 30-8-2004; aceptado para su publicación el 1-2-2005.

La importante reducción de la mortalidad en los países desarrollados en el último siglo ha supuesto un incremento del factor de riesgo más importante de presentación del cáncer prostático (CP): la edad. La incidencia de esta neoplasia aumenta con la edad, de modo que se incrementa de forma exponencial después de los 50 años. La incidencia del CP en Cataluña durante el período 1995-1996 alcanzó un total de 1.437 nuevos casos, ocupó la segunda posición en las neoplasias del varón después del cáncer de pulmón, fue la cuarta causa de muerte tras los cánceres de pulmón, estómago y colon, y presentó una supervivencia a los 5 años del 55%<sup>1</sup>. Según el informe del Instituto Nacional de Estadística, el CP produjo en España un total de 5.456 muertes, lo que lo convierte en la segunda causa de muerte por neoplasia en el varón después del cáncer de pulmón.

En los últimos años se ha observado una tendencia a la reducción en la mortalidad, que se ha atribuido al cribado mediante la determinación del antígeno prostático específico (PSA) y también a la efectividad de tratamientos como la prostatectomía radical, las radiaciones y el bloqueo androgénico<sup>2-4</sup>.

La radioterapia (RT), aunque durante años ha sido una modalidad de tratamiento mal conocida<sup>5</sup>, ha presentado en el último decenio un progreso tecnológico sin precedentes. La incorporación de los avances ha sido lenta debido a una disponibilidad insuficiente de esta técnica<sup>6</sup>. Desde la RT convencional (años 1970-1980), pasando por la RT conformada y planificada en 3 dimensiones (años 1980-1990), hasta la realizada modulando la intensidad de la dosis (a partir de la década de los noventa), la sofisticación del proceso de tratamiento ha supuesto un beneficio esperado en el control de la enfermedad y en la disminución de los efectos secundarios. Además, el CP tiene una evolución lenta desde la recidiva bioquímica hasta la progresión clínica y muerte, lo cual supone la necesidad de largos períodos de seguimiento para evaluar de forma más precisa los factores pronósticos.

TABLA 1

Escala de toxicidad de la RTOG-EORTC (radiation Therapy Oncology Group - European Organization for Research and Treatment of Cancer)<sup>11</sup>

Toxicidad	Grado				
	0	1	2	3	4
Aguda Urinaria	Sin cambios	Aumento de frecuencia o nicturia doble a la previa a radioterapia/ disuria e imperiosidad miccional que no precisa medicación	Frecuencia o nicturia > 1 h. Disuria, urgencia, espasmo vesical que precisa medicación (anestesia local), analgesia	Frecuencia o nicturia < 1 h; dolor en pelvis o espasmo vesical que precisa medicación regular/hematuria macroscópica sin coágulos	Hematuria macroscópica que requiere transfusión; obstrucción vesical aguda no secundaria a coágulos, ulceración y necrosis
Tardía Urinaria	No	Atrofia epitelial, telangiectasias mínimas, hematuria microscópica	Frecuencia urinaria moderada, telangiectasias generalizadas, hematuria macroscópica intermitente	Frecuencia urinaria y disuria intensas telangiectasias generalizadas (petequias frecuentes), hematuria frecuente, reducción de la capacidad de la vejiga < 150 cm <sup>3</sup>	Necrosis, vejiga con capacidad inferior a 100 cm <sup>3</sup> . Cistitis hemorrágica intensa
Aguda Gastrointestinal bajo-pelvis	Sin cambios	Aumento de frecuencia o cambio en la calidad del hábito intestinal que no requiere medicación; malestar rectal que no precisa analgesia	Diarrea que precisa parasimpaticolíticos/ descarga mucosa que no precisa pañales; dolor rectal o abdominal que precisa analgesia	Diarrea que precisa soporte parenteral; descarga mucosa o rectorragia que precisa pañales; distensión abdominal	Obstrucción, fístula o perforación; hemorragia que requiere transfusión; dolor abdominal o tenesmo que precisa descompresión intestinal
Tardía Gastrointestinal bajo-pelvis	No	Diarrea moderada, dolor moderado, 5 deposiciones; descarga rectal o rectorragia mínimas	Diarrea moderada y dolor cólico, más de 5 deposiciones día, descarga mucosa o rectorragia intermitente	Obstrucción o hemorragia que requiere cirugía	Necrosis, perforación de fístula

No obstante, ante el avance tecnológico, es preciso conocer exactamente la toxicidad producida por el tratamiento convencional de RT –planificación en 2-dimensiones, (2-D)– para poder realizar comparaciones con las nuevas técnicas, valorar de forma adecuada su beneficio e informar correctamente al paciente, dado que en la actualidad no hay estudios aleatorizados que demuestren cuál es el mejor tratamiento para un CP localizado o localmente avanzado.

La toxicidad tras la irradiación se puede clasificar en aguda (la producida en el curso del tratamiento) y tardía (la producida a los 6 meses de finalizarlo). La toxicidad tardía limitará la dosis a administrar y a menudo queda poco reflejada en el seguimiento de los pacientes tratados con radiaciones<sup>7</sup>, dado que existen en la bibliografía científica pocos estudios de registro prospectivo de síntomas secundarios a la irradiación externa.

La edad, por otra parte, ha sido un factor de discusión en cuanto a la tolerancia de los tejidos sanos frente a la radiación. La comorbilidad de los pacientes, que se incrementa en la edad avanzada con enfermedades como los procesos vasculares o la diabetes, puede suponer una peor tolerancia. Por estas causas, ante una neoplasia de lenta evolución se podría plantear mantener una actitud expectante<sup>8</sup>.

El propósito del presente estudio es evaluar la influencia de la edad en la evolución de la enfermedad y en la toxicidad, evaluada de forma prospectiva, en los

pacientes tratados con RT con planificación 2D por un CP y remitidos consecutivamente entre 1993 y 1999 al Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Clínic de Barcelona.

### Pacientes y método

Entre noviembre de 1993 y finales de 1999 se incluyó a 183 pacientes. La mediana de seguimiento fue de 41,8 meses (intervalo de confianza [IC] del 95%, 12-78 meses), con un seguimiento mínimo desde el fin del tratamiento de 2 años.

El estudio se clasificó según el TNM del American Joint Committee Cancer de 1988<sup>9</sup>. Los valores de PSA se anotaron en cada seguimiento para establecer la recidiva bioquímica, definida según los criterios de la ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology)<sup>10</sup> como 3 elevaciones consecutivas después de alcanzar el PSA nadir, siendo el momento de la recidiva el punto medio entre el PSA nadir postratamiento y el primer PSA elevado de los tres. La concentración de PSA en sangre se determinó mediante técnicas de enzimoimmunoanálisis (Hybritech®).

La toxicidad urinaria y digestiva, tanto aguda como crónica, la determinó un solo observador de forma prospectiva, según la escala de la EORTC-RTOG (European Organization for Research and Treatment of Cancer. Radiation Therapy Oncology Group)<sup>11</sup>, que se recoge en la tabla 1; la toxicidad crónica se evaluó cada 6 meses.

El tratamiento consistió en la irradiación de la pelvis (45-46 Gy) y la próstata (hasta 70 Gy) en la indicación radical, es decir, con RT exclusiva, y a una dosis de 60 Gy en el lecho prostático en la irradiación adyuvante (estadios pT3) y hasta 66 Gy en la de rescate por la sospecha de recidiva local (incremento lento de las concentraciones de PSA en pacientes con antecedente de prostatectomía radical). La dosis por fracción administrada fue de 180 a 200 cGy. Se estimó el volumen irradiado a partir de las dimensiones de los campos de tratamiento. En los pacientes con irradiación radical en estadios T2b y superior, se indicó bloqueo androgénico completo (análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante y antiandrógenos no esteroideos) de forma neoadyuvante

y concomitante a la irradiación según el protocolo del estudio de Pilepich et al<sup>12</sup>.

### Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo y de factores pronósticos para la toxicidad y el control de la enfermedad con un seguimiento mínimo de 2 años. Se realizaron las pruebas de la  $\chi^2$  y de concordancia kappa con la escala de Fleiss<sup>13</sup> para las variables cualitativas. Se utilizó la prueba de la t de Student para la comparación de las variables cuantitativas.

Los niveles de significación aceptados fueron de 0,05. Los intervalos se definieron desde el fin de la RT hasta el acontecimiento estudiado (progresión de la enfermedad, muerte por enfermedad o muerte y de presentación de toxicidad). El grado mínimo de toxicidad crónica para considerarlo acontecimiento fue el grado 2, ya que se le atribuye una relevancia clínica. Para el estudio univariado de factores pronósticos se utilizó el método de Kaplan-Meier<sup>14</sup> con la comparación mediante el test, mientras que el modelo de riesgos proporcionales de Cox<sup>15</sup> se utilizó para el estudio multivariado. La representación de las curvas de probabilidad se expresaron en porcentajes.

### Resultados

Del total de 183 pacientes, a 43 (22,4%) se les administró RT postoperatoria y a 143 (77,6%), RT con intención radical.

El tiempo medio transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la del inicio de la RT fue de 10,4 meses. Este período fue diferente en función del tipo de RT. Así, para los pacientes tratados de forma postoperatoria la media fue de 15,2 meses (mediana: 8,8), mientras que para los tratados con intención radical fue de 9 meses (mediana: 5,3) (p = 0,045).

La media de seguimiento fue de 43,4 meses, estando el 95% entre 12 y 78 meses. La media (desviación estándar) de edad

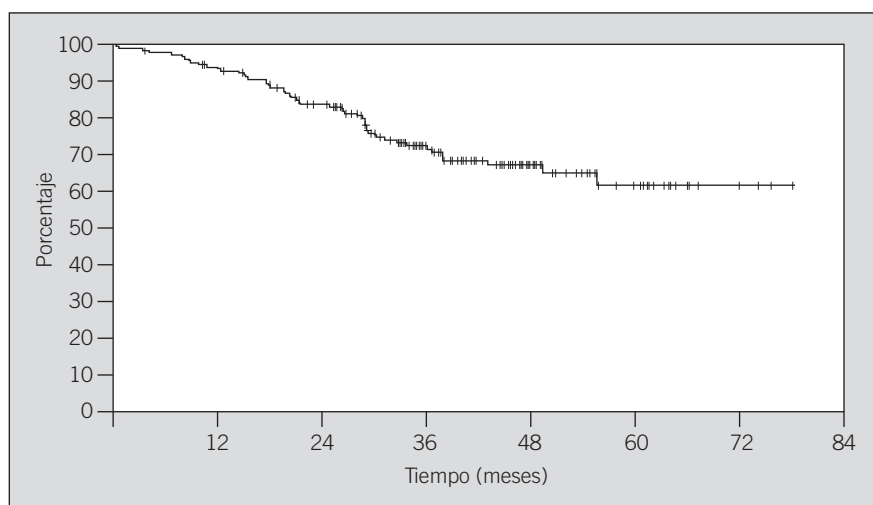


Fig. 1. Intervalo libre de progresión de los 183 pacientes con cáncer de próstata.

TABLA 2

**Enfermedades asociadas y relación con el tipo de radioterapia**

Comorbilidad	Radioterapia		
	Postoperatoria	Radical	Total
Sí	16 (8,7%)	104 (56,8%)	120 (65,6%)
No	24 (21,9%)	39 (21,3%)	63 (34,4%)
$\chi^2 = 14,8/p = 0,00012$	40 (21,9%)	143 (78,1%)	183 ( $\approx 100\%$ )

fue de 69,9 (6,3) años, con una mediana de 70. La edad se distribuyó de manera diferente en el grupo de RT postoperatoria y en el de radical. Así, la media para la primera fue de 65,1 (5) años y para la segunda de 71,3 (6) años, siendo estadísticamente diferentes (*t* de Student = 5,88; grados de libertad = 181;  $p < 0,001$ ). Un 47,5% presentaba enfermedad cardiovascular crónica. Además de mayor edad, en los pacientes remitidos para RT radical se observó un mayor número de procesos de índole crónica, es decir, mayor comorbilidad asociada (tabla 2).

El estadio clínico tumoral predominante en todo el grupo fue el T3a (54,5%), seguido del T2b (21,6%), T3b (12,6%), T2a (6,3%), Tn (4%) y T4 (1,4%). Por otro lado, el estadio clínico T2b fue el más frecuente (65%) en los pacientes postoperatorios, aunque tras la prostatectomía eran pT3 el 90% de los pacientes. En este grupo postoperatorio se observó una buena correlación entre la puntuación de Gleason del diagnóstico y la de la pieza de prostatectomía (tabla 3), que coincidió en 24 pacientes (60%), mientras que en 12 (30%) la puntuación fue más alta. El coeficiente kappa alcanza un valor de 0,55 que supone una concordancia moderada y un valor predictivo positivo del 60%. Sin embargo, esto no ocurrió en correlación del estadio clínico y quirúrgico (tabla 4), ya que la concordancia sólo se evidenció en 6 pacientes (15%), mientras que en 34 (85%) se objetivó una migra-

ción hacia estadios más avanzados. El valor de kappa fue 0,054, que supone una concordancia baja entre ambos estadios, con un valor predictivo del 12,5%. La concentración media de PSA del diagnóstico fue de 29,07 ng/ml (mediana: 14 ng/ml), sin diferencias entre los pacientes que fueron remitidos a cirugía (26 ng/ml) y a RT (29,92 ng/ml). El PSA medio de los pacientes posquirúrgicos era de 1,59 ng/ml. La distribución de los principales factores pronósticos, estadio, índice de Gleason y PSA no difiere en función de la edad (tabla 5). El número de recidivas bioquímicas tras el tratamiento radioterápico en todo el grupo fue de 45 (24,6%). El 50% de los pacientes que recidivaron lo hicieron antes de los 22 meses. Seis pacientes presentaron metástasis óseas, uno tuvo una recidiva local y metastásica al mismo tiempo y sólo en un paciente la progresión fue exclusivamente local. La media de tiempo de las progresiones no bioquímicas fue de 13 meses, con una mediana de 10 meses. La probabilidad de estar libre de enfermedad, incluida la recidiva bioquímica, fue del 83,74% (IC del 95%, 78,2-89,28) y del 61,94% (IC del 95%, 51,5-72,4) a los 2 y 5 años, respectivamente (fig. 1).

En el análisis univariado para la progresión de la enfermedad resultaron factores estadísticamente significativos el PSA del diagnóstico, el estadio clínico y, finalmente, el PSA nadir o menor cifra del PSA alcanzada tras el tratamiento con radiacio-

TABLA 3

**Comparación entre el índice de Gleason de la biopsia diagnóstica y el del estudio histológico en la pieza de la prostatectomía**

Gleason pieza de prostatectomía	Gleason biopsia diagnóstica					
	3	4	5	6	7	8
4		1		1		
5			8	1		
6			1	6		
7		1	1	4	8	2
8	1	1	1	1		1
9						1

TABLA 4

**Concordancia entre estadio clínico y patológico (n = 40)**

	Estadio clínico			
	T2a	T2b	T3a	T3b
pT2b	3	1		
pT3a	1	14	2	
pT3b	2	10	3	3
pT3N1		1		

TABLA 5

**Distribución de los principales factores pronósticos en función de la mediana de edad**

	Edad (años)	
	< 70 (n = 95)	≥ 70 (n = 88)
Estadio		
T1	1,1%	2,2%
T2a	4,9%	3,3%
T2b	18,6%	12%
T3a	19,7%	22,7%
T3b	7,1%	4,4%
T4	0,5%	0,5%
Gleason (n = 182)		
< 6	39 (21,4%)	39 (21,4%)
≥ 6	55 (30,2%)	49 (26,9%)
PSA (n = 182)		
≤ 10	36 (20%)	35 (19,8%)
> 10	58 (32,2%)	53 (28,9%)

No se observaron diferencias significativas en la comparación de proporciones ( $p > 0,05$ ). PSA: antígeno prostático específico.

nes ionizantes. En el análisis multivariado lo fueron el estadio tumoral (T2b frente a T3b-T4), el valor del PSA nadir, la realización de hormonoterapia neoadyuvante y el PSA al diagnóstico.

Así, el estadio clínico agrupado T2b frente a T3b-T4 supone una disminución significativa ( $p = 0,007$ ) del intervalo libre de progresión por un factor de 0,44 (IC del 95%, 0,24-0,80), con un control a los 2 y 5 años del 91 frente al 65% y del 80 al 30%, respectivamente. Por otro lado, valores de PSA en el diagnóstico iguales o superiores a 20, observados en 64 pacientes de esta serie, causaron una disminución significativa ( $p = 0,017$ ) del intervalo libre de progresión por un factor de 0,68 (IC del 95%, 0,49-0,93), obteniendo una probabilidad de estar libre de progresión del 92 y el 65% a los 2 y 5 años, respectivamente frente al 68 y el 49% en los pacientes con PSA superior.

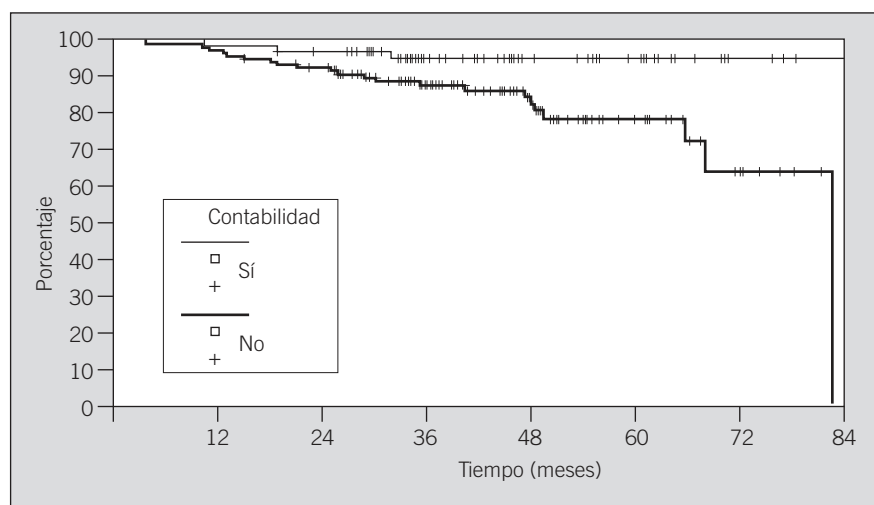


Fig. 2. Supervivencia según la presencia de comorbilidad en los 183 pacientes (p = 0,0127).

Asimismo, un PSA nadir superior a 0,1 ng/ml, observado en 83 pacientes, redujo significativamente ( $p < 0,001$ ) el intervalo de progresión por un factor de 0,59 (IC del 95%, 0,43-0,80), con unas probabilidades de estar libre de progresión a los 2 y 5 años del 92 y el 77%, respectivamente, para valores inferiores o iguales a 0,1, y del 75 y el 42% para valores superiores. Por último, la administración de hormoterapia neoadyuvante y concomitante en 135 pacientes supuso un incremento significativo ( $p = 0,014$ ) en el estudio multivariado de 1,56 veces (IC del 95%, 1,10-2,21) el intervalo de progresión, aumentando la probabilidad de control desde el 51 al 69% a los 5 años. Durante el período de seguimiento murieron 25 pacientes (13,7% del total). Sólo en 5 la causa atribuible de muerte fue el CP, lo que supone el 2,7% de 183. Cuatro de ellos presentaban diseminación ósea y uno progresión local. La supervivencia específica fue del 98,32% (IC del 95%, 96,5-100) y del 97,71% (IC del 95%, 95,4-99,9) a los 2 y 5 años, respectivamente. Ningún factor mostró un efecto pronóstico. La media de edad de los pacientes fallecidos no fue diferente de la de todo el grupo. Además, las me-

dias de edad de los pacientes muertos por enfermedad o por otras causas no fueron diferentes entre ellas ( $p = 0,602$ ). La supervivencia global fue del 93,97% (IC del 95%, 90,45-97,49) y del 82,83% (IC del 95%, 76,86-90,78) a los 2 y 5 años, respectivamente. Respecto a la supervivencia global del grupo, es de destacar que el único factor con significado pronóstico, tanto en el estudio univariado como multivariado, fue la presencia o no de procesos asociados diagnosticados antes de iniciar la irradiación, que redujeron significativamente ( $p = 0,001$ ) en un factor de 0,40 (IC del 95%, 0,19-0,83) la probabilidad, pasando del 96,83 al 92,47% y del 94,85 al 78,55% a los 2 y 5 años, respectivamente (fig. 2). La toxicidad urológica predominante, aguda y subaguda, del grupo de tratamiento con RT radical fue, respectivamente, de grado 2 (88,8%) y grado 1 (52,4%). En el grupo de irradiación postoperatoria la toxicidad aguda grado 2 alcanzó el 85% de los pacientes, mientras que la subaguda grado 1 fue del 60%. Se observó un 2,5% de toxicidad urológica aguda grado 3 después del tratamiento postoperatorio, que se mantuvo hasta 6 meses después, así como un 2,5% de grado 4 que no se mantuvo

en el siguiente control (tabla 6). Las probabilidades de presentar toxicidad urológica de grados 2-4 (que son las clínicamente significativas), en todo el grupo de pacientes, fueron del 8,3% (IC del 95%, 4,28-12,22) y del 21% (IC del 95%, 13,77-28,23) a los 2 y 5 años, respectivamente.

Con respecto a la toxicidad digestiva aguda más frecuente, tanto en el grupo postoperatorio como en el radical, fue la de grado 2 (el 77 y el 90,9%, respectivamente). En la toxicidad evaluada a los 6 meses destacó la de grado 1 en el grupo postoperatorio, con una frecuencia del 52,5%, mientras que en el grupo radical alcanzó el 48,3%. La toxicidad aguda grado 3 no superó en ninguno de los dos grupos el 7,5%, y no superó el 2,5% a los 6 meses. No se encontró toxicidad aguda o subaguda grado 4 ni en el grupo radical ni en el postoperatorio (tabla 5).

Las probabilidades de presentar toxicidad digestiva de grados 2-4 en todo el grupo de pacientes fueron del 13,41% (IC del 95%, 9,33-17,49) y del 19,16% (IC del 95%, 12,63-25,68) a los 2 y 5 años, respectivamente.

Al considerar el grado máximo de toxicidad digestiva, urológica o ambas superiores o iguales a grado 2 como «toxicidad combinada», se observó que 51 pacientes la presentaban, aunque en la mayor parte (40 pacientes) fue de grado 2. La toxicidad de grados 3 y 4 se presentó únicamente en 7 y 4 pacientes, respectivamente. La probabilidad de estar libre de toxicidad combinada grados 2-4 fue del 76,85% (IC del 95%, 70,49-83,21) y del 66,46% (IC del 95%, 58,02-83,21) a los 2 y 5 años, respectivamente.

No se observaron diferencias significativas en la presentación de toxicidad en función de la edad según la mediana del grupo. Respecto a la toxicidad urológica, solamente en el estudio univariado el antecedente de toxicidad aguda mostró un efecto significativo de toxicidad tardía, efecto que desapareció en el estudio multivariado. En lo referente al estudio de la toxicidad digestiva se observó que el incremento de la dosis, un volumen de reducción más amplio y el antecedente de toxicidad aguda incrementaban la toxicidad digestiva crónica. No obstante, únicamente el antecedente de toxicidad aguda grado 3-4 incrementó de forma significativa el riesgo de toxicidad digestiva tardía en el estudio multivariado. Así, la presencia de toxicidad digestiva aguda grado 3-4 frente a grado 2 redujo de forma significativa ( $p = 0,005$ ) en un factor del 0,39 (IC del 95%, 0,20-0,75) la probabilidad de estar libre de toxicidad digestiva tardía grado 2 y superior, pasando del 84 al 36% a los 2 años.

Al considerar la toxicidad combinada, el volumen de reducción y los antecedentes

TABLA 6

Descripción de la toxicidad según el grado y el tiempo de evaluación en función del tipo de radioterapia

Toxicidad	Postoperatorio/radical			
	Aguda	6 meses	2 años	5 años
Urológica (%)				
Grado 1	10/7	60/52,4	32,37/27,05	36,84/47,21
Grado 2	85/88,8	22,5/32,2	10,48/11,01	15,19/13,48
Grado 3	2,5/4,2	2,5/1,4	5,88/1,43	5,88/5,59
Grado 4	2,5/0	0/0	5,56/0,83	5,56/0,83
Digestiva (%)				
Grado 1	15/3,5	52,5/48,3	23,64/24,32	23,64/29,03
Grado 2	77/90,9	12,5/29,4	10,53/11,26	10,53/19,6
Grado 3	7,5/5,6	2,5/1,4	2,63/0	2,63/1,52
Grado 4	0/0	0/0	0/0,71	0/0,71



de toxicidad aguda tanto urológica como digestiva influirían en la toxicidad combinada tardía, pero sólo el volumen de reducción mantuvo el efecto en el estudio multivariado, reduciendo la toxicidad en un factor de 0,64 (IC del 95%, 0,47-0,89) si era inferior a 810 ml.

De los 183 pacientes incluidos en el estudio, 21 (11,5%) presentaron 22 segundas neoplasias antes o después del tratamiento del CP. Dos tumores se presentaron de forma sincrónica (recto y colon), 10 fueron previos y 9 posteriores a la RT. Estos 9 tumores se presentaron de los 2 a 6 años de seguimiento de la RT, aunque ninguno presentó las características de un tumor radioinducido. De los 21 pacientes sólo uno presentaba recidiva bioquímica en el último control. De estos 21 pacientes, 6 habían fallecido en el último control, 3 de ellos a causa de la segunda neoplasia. La comparación de proporciones, en función de la edad, entre pacientes que presentaron una neoplasia previa y posterior a la RT no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,636$ ).

## Discusión

La edad se considera el factor de riesgo más importante en la incidencia de CP. En el tratamiento del cáncer se deben considerar múltiples factores, tales como las características del tumor, el estado funcional del paciente, la presencia de comorbilidad o enfermedades asociadas y también factores psicológicos y socioeconómicos. Así, los médicos debemos considerar la esperanza de vida específica de la edad del individuo antes de indicar un tratamiento que pueda suponer morbilidad.

Una característica a destacar en esta serie de pacientes es la edad media elevada, con un alto porcentaje de comorbilidad (66,6%), que además es la única variable que influye en la supervivencia del grupo. De todas maneras Kurtz et al<sup>16</sup> no evidenciaron un efecto de la comorbilidad en el estado funcional de 590 pacientes de más de 65 años. Respecto a la mortalidad global, Albertsen et al<sup>17</sup>, describen una mortalidad a los 10 años del 62 al 68% en pacientes sin enfermedades asociadas, mientras que la mortalidad alcanzaba el 80 y el 90% de los pacientes con enfermedades asociadas moderadas y graves, respectivamente.

Por otro lado, la edad se ha considerado un factor pronóstico en diversas neoplasias, desde el cáncer de mama<sup>18-20</sup> hasta los sarcomas uterinos. Herold et al<sup>21</sup>, en un estudio con 567 pacientes que habían recibido RT por un CP con una mediana de seguimiento de 46 meses, encontraron un aumento de la enfermedad a distancia por encima de los 65 años. Partin et al<sup>22</sup>, en 100 pacientes prostatectomiza-

dos, observaron también un incremento del riesgo de progresión con la edad de 1,5 veces por década, siendo la edad un factor pronóstico tanto en el estudio univariante como multivariante. En otro grupo de pacientes con prostatectomía<sup>23</sup>, la edad superior a 70 años supuso un peor control bioquímico, observando 10 recidivas en 40 pacientes frente a 54 de 449 en el grupo de menor edad.

En nuestra serie, la edad no se asocia a una peor evolución de la enfermedad y tampoco a una mayor toxicidad. Es preciso considerar que, debido a la lenta evolución de la enfermedad, se requeriría un seguimiento mayor para un estudio más preciso de factores pronóstico, pues los resultados obtenidos a los 2 y 5 años pudieran no ser suficientemente representativos. En el estudio de factores pronósticos para el período libre de enfermedad, tan sólo el estadio clínico, el PSA del diagnóstico y el PSA nadir tienen efecto en el estudio univariado, y a ellos se añaden la hormonoterapia y el bloqueo androgénico completo corto (neoadyuvante y concomitante según el esquema de Pilepich et al<sup>12</sup>) en el estudio multivariante. El índice de Gleason, factor pronóstico reconocido, no supone en este grupo de pacientes un pronóstico peor, probablemente porque una gran proporción de pacientes presenta puntuaciones de riesgo intermedio. La edad del diagnóstico podría suponer un incremento del riesgo de enfermedad avanzada<sup>24</sup> y, por tanto, de mayor riesgo de mortalidad específica<sup>25</sup>. En la presente serie ninguna variable muestra efecto sobre la mortalidad específica, mientras que la presencia de comorbilidad asociada supone una reducción de la supervivencia global. Por un lado, una mediana de seguimiento relativamente corta (incluso se ha recomendado un mínimo de 15 años<sup>26</sup>) y quizá un posible aumento del índice terapéutico mediante bloqueo hormonal durante 4 meses en los pacientes del grupo radical<sup>27</sup> contribuirían a una falta de efecto de variables de la enfermedad en la supervivencia de estos pacientes, con un predominio de enfermedad localmente avanzada con más del 60% en estadios T3 y superiores y un 50% de los pacientes con un PSA de diagnóstico superior a 14 ng/ml. Asimismo, la prolongación de la hormonoterapia hasta 3 años supone una mejora significativa del control de la enfermedad y la supervivencia global<sup>28</sup>.

La interpretación de los datos obtenidos, con una edad inferior para el grupo de pacientes a quienes se realizó cirugía como tratamiento primario y como una disminución significativa de las enfermedades asociadas en este grupo, es que la selección del tratamiento se realizó bajo estos criterios y no en función de los factores pronósticos, dado que estos

factores se distribuyen en la misma proporción según los grupos de edad (estadio, puntuación de Gleason, PSA). Post et al<sup>29</sup> y Martínez et al<sup>30</sup> reflejan esta misma tendencia. Además, la falta de concordancia entre el estadio y en grados de Gleason clínico y patológico ya reflejados en diversos estudios<sup>31-33</sup> haría pensar en que no se ha tomado en consideración una posible infraestadificación en las series de pacientes tratados exclusivamente con RT. También es evidente el sesgo de selección en el grupo postoperatorio, pues son pacientes remitidos para tratamiento adyuvante o de rescate sin considerar la totalidad de los pacientes intervenidos.

En la evaluación de la toxicidad producida por la RT, se observa que la toxicidad aguda grado 2, tanto urológica como digestiva, es la más frecuente, alcanzando esta última el 90%. La toxicidad tardía alcanza un 20%, incluyendo el grado 2 de toxicidad, que también es más frecuente dentro del grupo de toxicidad considerada clínicamente relevante (EORTC-RTOG 2 a 4). En ningún caso la edad influye en la toxicidad. Algunos estudios en irradiación prostática<sup>34-36</sup> y en irradiación pélvica<sup>37</sup> coinciden en este sentido. No obstante, otros autores sostienen que las alteraciones de los tejidos, secundarias al envejecimiento y a enfermedades propias de la edad, junto con el deterioro de mecanismos de reparación, causaría una peor tolerancia a los tratamientos<sup>38</sup>, efectos que no se observan en nuestra serie. Por otro lado, el registro de la toxicidad secundaria a RT es subjetivo y depende de los síntomas referidos por el paciente y su interpretación por parte del médico, por lo cual es importante que su registro sea prospectivo y, como en este caso, recogidos por un solo observador.

La reducción del volumen prostático durante la hormonoterapia neoadyuvante previa a la irradiación podría incrementar los volúmenes rectal y vesical irradiados, con el consiguiente aumento en la toxicidad<sup>39</sup>. Es preciso destacar que, a pesar de que la hormonoterapia no supone un incremento significativo en la toxicidad del tratamiento radiante (tabla 7), no se registró la toxicidad atribuible a la deprivación androgénica *per se*. Además, la clasificación utilizada para el registro de la toxicidad no se contempla la disfunción eréctil como posibilidad.

En conclusión, la edad de tratamiento no se presenta como un factor pronóstico en esta serie de pacientes, ni para el control de la enfermedad ni en relación a la toxicidad. La irradiación prostática planificada en 2D en pacientes de edad avanzada con presencia de comorbilidad es realizable con una toxicidad aceptable mayoritariamente de grado 2 de la EORTC-RTOG. La edad se utiliza como criterio para la indicación de tratamiento quirúrgico. La

TABLA 7

**Tipo, grado de toxicidad y tiempo de evaluación en función de la edad**

	Edad (años)		N.º pacientes (%)
	< 70	> 70	
Toxicidad aguda urológica			
0-1	8 (4,4)	6 (3,2)	14 (7,7)
2-4	87 (47,5)	82 (44,8)	169 (92,3)
Toxicidad aguda digestiva			
0-1	7 (3,8)	4 (2,2)	11 (6)
2-4	88 (48,1)	84 (45,9)	172 (94)
Toxicidad crónica urológica en último control			
0-1	87 (47,5)	82 (44,8)	169 (92,3)
2-4	8 (4,4)	6 (3,3)	14 (7,7)
Toxicidad crónica digestiva en último control			
0-1	90 (49,2)	82 (44,8)	172 (94)
2-4	5 (2,7)	6 (3,3)	11 (6)
Toxicidad combinada en último control			
0-1	67 (36,6)	65 (35,5)	132 (72,1)
2-4	28 (15,3)	23 (12,6)	51 (27,9)

presencia de enfermedades asociadas, en nuestra serie con un seguimiento mediano limitado a 42 meses, influiría en la supervivencia global de estos pacientes. Sería preciso un seguimiento mayor para observar el posible efecto de factores pronósticos de la misma enfermedad. Respecto a la toxicidad, cabe destacar que la toxicidad aguda digestiva tiene un efecto secuencial al incrementar la toxicidad tardía o crónica. Además, un mayor volumen en la sobredosificación supone también un incremento de la toxicidad tardía.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Pla director d'oncologia a Catalunya 2001-2004. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social.
- Shibata A, Wittemore AS. Prostate cancer incidence and mortality in the United States and the United Kingdom. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1230-1.
- Perron L, Moore L, Bairati I, Bernard PM, Meyer F. PSA screening and prostate cancer mortality. *CMAJ.* 2002;166:586-91.
- Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, Stukel TA, Walker-Corkery ES, Barry MJ. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ.* 2002;235:740-3.
- Casas F, Ferrer F, Biete A. Oncología radioterápica. Una especialidad mal conocida. *Med Clin (Barc).* 1995;105:784-7.
- Casas F. L'oncologia radioterápica com a especialitat. Del primer al segon llibre blanc d'oncologia (1978-1995). En: De la röntgenologia a la oncologia radioterápica, contribució a cent anys de lluita contra el càncer a Catalunya 1986-1996. Editado por Prastarma.
- Ferrer F, Sabater S, Farrús B, Guede F, Roviro F, Delannes M, et al. Impact of radiotherapy on local control and survival in uterine sarcomas: a retrospective study from the Grup Oncologic Català-Occità (GOCO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44:47-52.
- Wilt TJ, Brawer MK. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Oncology (Huntingt).* 1997;11:1133-9.
- Bearhrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Myers MH, editors. Manual for staging of cancer. American Joint Committee on Cancer. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1988.

- American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37:1035-41.
- Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:1341-6.
- Pilepich MV, Caplan R, Al-Sarraf M, John MJ, Doggett RL, Sause WT, et al. Phase III trial of hormonal cytorreduction in conjunction with definitive radiotherapy in locally advanced prostate carcinoma: the emerging role of PSA in the assessment of outcome. Proceedings of the 35th annual ASTRO meeting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27:246 (resumen).
- Fleiss JL, Cohen J. The equivalence of weighted kappa and the intraclass correlation coefficient as measures of reliability. *Educ Psychol Meas.* 1973;33:613-9.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation for incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958;53:467-81.
- Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc.* 1972;34:187-220.
- Kurtz ME, Kurtz JC, Stommel M, Given CW, Given B. Loss of physical functioning among geriatric cancer patients: relationships to cancer site, treatment, comorbidity and age. *Eur J Cancer.* 1997;93:2352-8.
- Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, Kolon TF, Fine J. The impact of comorbidity on life-expectancy among men with localized prostate cancer. *J Urol.* 1996;156:127-32.
- Leborgne F, Leborgne JH, Ortega B, Doldan R, Zubizarreta E. Breast conservation treatment of early stage breast cancer: patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:765-75.
- Halverson KJ, Pérez CA, Taylor ME, Myerson R, Philpott G, Simpson JR, et al. Age as a prognostic factor for breast conserving surgery and irradiation in stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27:1045-50.
- Moreno F, Guede F, López Y, Ferrer F, Gutiérrez C, Petriz C, et al. External beam irradiation plus iridium 192 implant after breast-preserving surgery in women with early breast-cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:757-65.
- Herold DM, Hanlon AL, Movsas B, Hanks GE. Age-related prostate cancer metastases. *Urology.* 1998;51:985-90.
- Partin AW, Steinberg GD, Pitcock RV, Wu L, Piantadosi S, Coffey DS, et al. Use of nuclear morphometry, gleason histologic scoring, clinical stage, and age to predict disease-free survival among patients with prostate cancer. *Cancer.* 1992;70:161-8.

- Obek C, Lai S, Sadek S, Civantos F, Soloway M. Age as a prognostic factor for disease recurrence after radical prostatectomy. *Urology.* 1999;54:533-8.
- Carter HB, Epstein JI, Partin AW. Influence of age and prostate-specific antigen on the chance of curable prostate cancer among men with non-palpable disease. *Urology.* 1999;53:126-30.
- D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Chen MH. Advanced age at diagnosis is an independent predictor of time to death from prostate carcinoma for patients undergoing external beam radiation therapy for clinically localized prostate carcinoma. *Cancer.* 2003;97:56-62.
- Swanson GP, Riggs MW, Earle JD. Long term follow-up of radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59:406-11.
- Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, et al. Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50:1243-52.
- Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Long term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet.* 2002;360:103-8.
- Post PN, Kil PJM, Hendrikx AJM, Janssen-Heijnen MLG, Crommelins MA, Coebergh JWW. Comorbidity in prostate cancer and its relevance to treatment choice. *BJU Int.* 1999;84:652-6.
- Martínez AA, González JA, Chung AK, Kestin LL, Balasubramaniam M, Diokno AC, et al. A comparison of external beam radiation therapy versus radical prostatectomy for patients with low risk prostate carcinoma diagnosed, staged and treated at a single institution. *Cancer.* 2000;88:425-32.
- Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM, Fair WR. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. *J Urol.* 1997;157:559-62.
- King CR. Patterns of prostate cancer biopsy grading: trends and clinical implications. *Int J Cancer.* 2000;90:305-11.
- D'Amico AV, Renshaw AA, Arsenault L, Schultz D, Richie JP. Clinical predictors of upgrading to Gleason 4 or 5 disease at radical prostatectomy: potential implications for patient selection for radiation and androgen suppression therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45:841-6.
- Villa S, Bedini S, Fallai C, Olmi P. External beam radiotherapy in elderly patients with clinically localized prostate adenocarcinoma: age is not a problem. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003;48:215-25.
- Greskovich FJ, Zagars KZ, Sherman NE, Johnson DE. Complications following external beam radiation therapy for prostate cancer: an analysis of patients treated with and without staging pelvic lymphadenectomy. *J Urol.* 1991;146:789-802.
- Thompson IM, Middleton RG, Optenberg SA, Austenfeld MS, Smalley SR, Cooner WH, et al. Have complications rates decreased after treatment for localized prostate cancer? *J Urol.* 1999;162:107-12.
- Eifel PJ, Jhingran A, Bodurka DC, Levenback C, Thames H. Correlation of smoking history and other patient characteristics with major complications of pelvic radiation therapy for cervical cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:3651-7.
- Skwarchuk MW, Jackson A, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, Cowen DM, Levegrün S, et al. Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): multivariate analysis and dose-response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47:103-13.
- Sanguineti G, Marcenaro M, Franzone P, Foppiano F, Vitale V. Neoadjuvant androgen deprivation and prostate gland shrinkage during conformal radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2003;66:151-7.