

¿Puede beneficiarse un hombre de avanzada edad con cáncer de próstata Gleason 8-10 de un tratamiento con intención curativa?

Ojea Calvo A, López García S, Rey Rey J, Alonso Rodrigo A, Rodríguez Iglesias B, Barros Rodríguez JM.

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Pontevedra.

Actas Urol Esp. 2008;32(6):589-593

RESUMEN

¿PUEDE BENEFICIARSE UN HOMBRE DE AVANZADA EDAD CON CÁNCER DE PRÓSTATA GLEASON 8-10 DE UN TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA?

Objetivo: El objetivo es analizar hasta qué edad podría influir una actitud radical en la esperanza de vida de los pacientes con cánceres de próstata clínicamente localizados Gleason 8-10.

Material y métodos: Se hace un estudio retrospectivo de 80 pacientes con cáncer de próstata localizado T1-2N0-XM0 Gleason 8-10. Los pacientes se estratificaron en 2 grupos: grupo A 34 pacientes que por diversos motivos, edad superior a 75 años, riesgo quirúrgico, elección del paciente u otros motivos, habían sido tratados con bloqueo androgénico y grupo B, 46 pacientes sometidos a prostatectomía radical.

Las variables analizadas son: mortalidad por cáncer y supervivencia cáncer específica.

Resultados: Características de los pacientes: mediana de edad grupo A 75 años(66-84) y grupo B 64 años(56-75)(p=0,033); mediana de tiempo de seguimiento grupo A 54 meses(20-180) y grupo B 37 meses(12-140)(p=0,016); mediana de Gleason grupo A 8(8-10) y grupo B 8(8-10)(p=0,144); porcentaje de T1 grupo A 24% y grupo B 41%(p=0,096); mediana de PSA grupo A 10(4-91) y grupo B 12(4-71)(p=0,269).

La mortalidad cáncer específica del grupo A es de 24(71%) y en el grupo B 3(7%) (p=0.000). A los 5 años han fallecido 20(59%) pacientes como consecuencia del cáncer en el grupo A y 1(2%) de los pacientes en el grupo B. Las curvas de Kaplan-Meier y test de Log-Rank muestran diferencias significativas en la supervivencia cáncer específicas entre los 2 grupos. La regresión de Cox muestra que las posibilidades de morir por cáncer de próstata son superiores en el grupo de pacientes que no recibieron tratamiento con intención curativo, el riesgo relativo (HR 95% IC) en el grupo A es de 6.826(2.032-22.931).

Conclusiones: Algo más de la mitad de los pacientes con cáncer de próstata localizado Gleason 8-10 tratados de forma conservadora, mueren por cáncer dentro de los 5 años siguientes al diagnóstico. Los pacientes con una expectativa de vida superior a 5 años pueden beneficiarse de una actitud curativa.

Palabras clave: Cáncer de próstata. Esperanza de vida. Tratamiento.

ABSTRACT

DO OLDER MEN WITH LOCALIZED PROSTATE CANCER GLEASON 8-10 BENEFIT FROM CURATIVE THERAPY?

Objective: The aim is to analyse until which age a radical procedure could have an influence on life expectancy of patients with localized prostate cancer Gleason 8-10.

Methods: We analyse retrospectively 80 patients with localized prostate cancer T1-2N0-XM0 Gleason 8-10. The patients were stratified in 2 groups: group A 34 patients who received hormonal treatment and group B, 46 patients submitted to radical prostatectomy.

The analysed variables are: cancer mortality and cancer specific survival.

Results: Patients characteristics: median age group A 75 years (66-84) and group B 64 years (56-75) (p=0.033); median follow-up group A 54 months (20-180) and group B 37 months (12-140) (p=0.016); median Gleason group A 8 (8-10) and group B 8 (8-10) (p=0.144); percentage T1 group A 24 % and group B 41% (p=0.096); median PSA group A 10 (4-91) and group B 12 (4-71) (p=0.269). The cancer specific mortality from group A is 24 (71%) and in group B 3 (7 %) (p=0.000). In the first 5 years, 20 (59 %) patients died from prostate cancer in the group A and 1 (2%) in the group B.

The Kaplan-Meier curves and Log-Rank test show significant differences in the survival cancer specific between the 2 groups. The Cox regression shows that the possibilities of dying from prostate cancer are higher in the group of patients who did not receive treatment with curative intention. The relative risk (HR 95 % IC) in group A is 6.826 (2.032-22.931).

Conclusions: More than half of the patients with localized prostate cancer Gleason 8-10 treated in a conservative way die from cancer within the next 5 years since the diagnosis. The patients with a life expectancy greater than 5 years can benefit with a curative treatment.

Keywords: Prostate cancer. Life expectancy. Treatment.

La edad es un factor a tener en cuenta a la hora de ofrecer tratamiento a un paciente con cáncer de próstata. Es cierto que una gran parte de los cánceres de próstata tienen una historia natural relativamente prolongada. Hasta el 83% de los cánceres localizados pueden presentar un crecimiento indolente, con progresión local del tumor y aparición de metástasis después de 10 ó 15 años de seguimiento. Por lo tanto, los pacientes con más posibilidades de beneficiarse de un tratamiento agresivo son los que tienen unas expectativas de vida de más de 10 años. Si la esperanza de vida en España en 2005 de un hombre de 65 años era de 17,71 años, la de un hombre de 70 años de 13,71 años, la de uno de 75 años de 10,37 años y de uno 80 años de 7,62 años, en teoría, el cáncer de próstata localizado no influiría sobre la esperanza de vida de los pacientes de 70 o más años y los beneficios netos de los métodos terapéuticos disponibles con intención curativa serían nulos. Pero hay casos en los que la enfermedad presenta un potencial más agresivo, que amenaza la esperanza de vida de los pacientes de más de 70 años: los adenocarcinomas de próstata moderadamente diferenciados (Gleason 5-6), reducen la esperanza de vida entre 4 y 5 años; los adenocarcinomas mal diferenciados (Gleason 7-10), reducen la esperanza de vida entre 6 y 8 años. Por lo tanto, los pacientes entre 70 y 75 años con cáncer de próstata moderadamente diferenciado o indiferenciado aumentan las posibilidades de supervivencia con un tratamiento radical; y los pacientes entre 75 y 80 años con cáncer de próstata indiferenciado también aumentarían la posibilidad de supervivencia con un tratamiento radical¹⁻⁵.

En este trabajo analizamos la supervivencia cáncer específica en 2 grupos de pacientes con cáncer de próstata localizado Gleason 8-10, uno de los cuales había sido tratado con bloqueo androgénico máximo y otro con prostatectomía radical. Teniendo en cuenta los resultados, intentamos relacionar las expectativas de vida que ha de tener un paciente con ese tipo de tumor para beneficiarse de un tratamiento con intención curativa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se hace un estudio retrospectivo de 80 pacientes con cáncer de próstata localizado T1-2N0-XM0 Gleason 8-10. Han sido analizados todos los pacien-

tes del servicio con esas características en el periodo de tiempo comprendido entre 1990 y 2005. Los pacientes se estratificaron en 2 grupos. Un Grupo A, que actúa como grupo control, está constituido por 34 pacientes. Los criterios de inclusión en este grupo son: pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado T1-2NXM0 Gleason 8-10 que por diversos motivos, edad superior a 75 años, riesgo quirúrgico, elección del paciente u otros motivos, habían sido tratados inicialmente con bloqueo androgénico máximo. Un Grupo B, 46 pacientes sometidos a prostatectomía radical, está constituido por 46 pacientes. Los criterios de inclusión de este grupo son: pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado T1-2NOM0 Gleason 8-10 de edad inferior a 75 años.

Los tumores se reclasificaron según el sistema TNM sexta edición de 2002 UICC⁶. Los criterios mínimos para la clasificación clínica fueron el tacto rectal, el PSA, la ecografía transrectal y la biopsia ecodirigida de próstata, en la mayoría de los casos de 8 cilindros. Si el PSA era superior a 20 ng/ml se completaba el estudio con Gammagrafía ósea en todos los casos. En los pacientes sometidos a prostatectomía radical si el PSA preoperatorio era superior a 10 ng/ml se hacía estudio peroperatorio por congelación de los ganglios regionales y si eran positivos se suspendía la intervención. El PSA se determinó con el ensayo KRYPTOR^R que se fundamenta en la tecnología TRACE^R (Time Resolved Amplified Cryptate Emission).

Las variables analizadas son: mortalidad por cáncer y supervivencia cáncer específica.

La causa de muerte se obtuvo por el certificado de defunción.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico, los datos cuantitativos se describen por mediana y rango y los cualitativos por porcentajes. La homogeneidad entre grupos para datos cuantitativos es probada por medio de la varianza y para datos cualitativos con el test del Chi-cuadrado. La supervivencia cáncer específica es estimada por el método de Kaplan-Meier y el test de log-rank para comparar grupos. El modelo de regresión de Cox se usa para evaluar el efecto de cada tratamiento en la supervivencia. Se considera que un valor de $p < 0,05$ indica significación estadística.

RESULTADOS

Características de los pacientes

Se analizan 80 pacientes con cáncer de próstata localizado y grado de diferenciación de Gleason 8-10, tratados en un periodo de tiempo entre 1990 y 2005; 34 pacientes habían sido tratados precozmente con bloqueo androgénico máximo y 46 con prostatectomía radical. Los grupos son homogéneos en cuanto a las cifras de PSA previo al tratamiento, porcentajes de tumores T1 y Gleason y no son homogéneos en cuanto al tiempo de seguimiento y edad de los pacientes, según se expone en la Tabla 1. En el Grupo A, pacientes con bloqueo androgénico, 2(20%) de los 10 pacientes que no fallecieron por cáncer de próstata o están vivos, se encuentran en fase hormonorrefractaria. En el Grupo B, pacientes sometidos a prostatectomía radical, la clasificación anatomopatológica de las piezas quirúrgicas es: 4(8,7%) pT2a, 5(10,9%) pT2b, 5(10,9%) pT2c, 9(19,6%) pT3a, 22(47,8%) pT3b y 1(2,2%) pT4. En este grupo el número de pacientes con recidiva bioquímica es de 31(67%), ninguna de las recidivas bioquímicas fue etiquetada de recidiva local y todas recibieron tratamiento adyuvante con bloqueo androgénico máximo precoz.

Supervivencia

La mortalidad cáncer específica es de 24(71%) en el grupo A y de 3(7%) ($p=0,000$) en el grupo B, de los pacientes que habían sido tratados con prostatectomía radical. A los 5 años habían fallecido 20(59%) pacientes como consecuencia del cáncer en el grupo A y solamente 1(2%) de los pacientes del grupo B. La regresión de Cox muestra que las posibilidades de morir por cáncer de próstata son superiores en el grupo de pacientes que no recibieron tratamiento con intención curativa, el riesgo relativo (HR 95% IC) en

el grupo A es de 6.826(2.032-22.931). Las curvas de Kaplan-Meier y test de Log-Rank muestran diferencias significativas en la supervivencia cáncer específica entre los 2 grupos ($p=0,0002$) (Fig. 1).

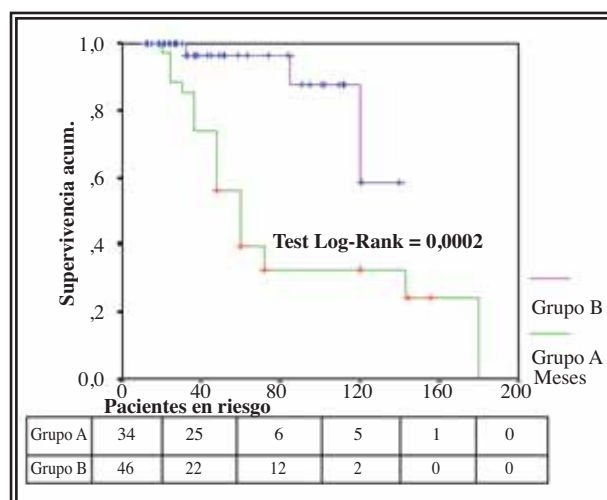


FIGURA 1. Curvas de Kaplan Meier

DISCUSIÓN

La esperanza de vida de los pacientes con cáncer de próstata localizado Gleason 8-10 no tratados o controlados con tratamiento hormonal desciende entre 6 y 8 años en relación con los pacientes control⁷. Según la literatura revisada la esperanza de vida de esos pacientes se ve muy disminuida cuando no se tratan con intención curativa.

Hugosson et al. en 1996⁸ estudiaron la mortalidad en un subgrupo de 120 pacientes de una serie más amplia, con cáncer de próstata localizado, que habían sido manejados con una actitud expectante o tratamientos no curativos. De los 120 pacientes, 67(56%) eran Gleason 2-4, 37(31%) Gleason 5-7 y 16(13%) Gleason 8-10. Cerca del 60% de los pacien-

Tabla 1. Características de los pacientes

Características	Grupo A (Bloqueo androgénico)	Grupo B (Prostatectomía radical)	Valor de p
Nº de pacientes	34	46	
Mediana de edad años (rango)	75(66-84)	64(56-75)	0,033
Mediana de tiempo seguimiento meses (rango)	54(20-180)	37(12-140)	0,016
Mediana de Gleason (rango)	8(8-10)	8(8-10)	0,144
Porcentaje T1	24%	41%	0,096
Mediana de PSA (rango)	10(4-91)	12(4-71)	0,269

tes con edades comprendidas entre 75 y 79 años con cáncer de próstata Gleason 8-10 fallecieron por cáncer de próstata y aproximadamente el 50% de los pacientes de 80 o más años también fallecieron por cáncer de próstata.

Johansson JE et al. en 2004³ examinaron la historia natural a largo plazo de 223 pacientes con cáncer de próstata localizado, tratados solamente con orquiectomía o estrógenos cuando observaban progresión o síntomas. De los pacientes examinados, 148(66%) eran Gleason 2-4, 66(30%) Gleason 5-7 y 9(4%) Gleason 8-10. Aunque la población de la serie está considerablemente sesgada hacia enfermedad con bajo riesgo biológico y no representa a una población normal, cuando estratifican la causa de muerte, el impacto del grado adquiere especial relevancia. Todos los pacientes con Gleason 8-10 fallecieron: 5(56%) por cáncer de próstata y 4(44%) por otras causas. La tasa de mortalidad por cáncer en estos pacientes fue de 194(81-466) por 1.000 pacientes-año (HR 95% IC) y el riesgo relativo de morir por cáncer de próstata es de 46,6 (12,3-177,4). A los 5 años, solamente existen 2 pacientes con Gleason 8-10 en riesgo de muerte.

Albertsen PC et al. en 2005⁹ estudiaron retrospectivamente una población de 767 hombres con cáncer de próstata clínicamente localizado que habían sido tratados con diferentes formas de tratamiento hormonal. Entre los pacientes estudiados, 138(18%) eran Gleason 2-4, 549(72%) Gleason 5-7 y 80(10%) Gleason 8-10. Fallecieron 79(99%) de los pacientes con Gleason 8-10, 53(66%) por cáncer de próstata y 26(33%) por otras causas. La tasa de muerte por cáncer en estos pacientes era de 121(90-156) por 1.000 habitantes-año (HR 95% IC).

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 todas estas no están exentas de riesgos. El objetivo de las 3 modalidades de tratamiento en teoría es erradicar el cáncer de próstata localizado, con la misma seguridad y aumentar la supervivencia. Los efectos secundarios y complicaciones de la cirugía están relacionados con: la disfunción eréctil entre el 22 y 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% en los pacientes de menos de 70 años y el 14% de los pacientes de más de 70 años; también pueden apare-

cer 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^{10,11}. Los efectos secundarios de la radioterapia externa están relacionados con: la disfunción eréctil en el 64% de los pacientes; la toxicidad intestinal grado 2-3 en el 49% de los pacientes; la sintomatología urinaria grado 2-3 en el 54% de los pacientes; la incontinencia urinaria grado 1-3, en el 6,1% de los pacientes^{12,13}. La braquiterapia tampoco está exenta de efectos adversos: los pacientes desarrollan síntomas irritativos y obstructivos del tracto urinario inferior en el 85% de los casos que requieren tratamiento médico, cateterismos uretrales resecciones transuretrales o incluso derivación urinaria en el 3,2% de los casos. La sintomatología rectal también puede ser importante, 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 semillas¹⁴⁻¹⁷.

Los resultados del presente estudio coinciden con los de la literatura revisada. Se observa que los pacientes con cáncer de próstata localizado Gleason 8-10 que solamente fueron tratados con tratamiento hormonal fallecieron en un alto porcentaje por cáncer de próstata y el 59% de ellos murieron dentro de los 5 años siguientes al diagnóstico. Sin embargo, de los pacientes que fueron sometidos a prostatectomía radical, solamente falleció el 2% a los 5 años. El estudio sugiere que en estos pacientes con cáncer de próstata muy indiferenciado y unas expectativas de vida superior a 5 años pueden beneficiarse del tratamiento radical. En España, teniendo en cuenta la esperanza de vida en el año 2005, entrarían un gran número de pacientes comprendidos entre los 75 y los 80 años.

CONCLUSIONES

Las conclusiones corresponden a un estudio retrospectivo con las limitaciones añadidas propias del grupo control que carece de análisis anatomopatológico y otras variables de comparación, por lo que tendrán que calificarse con un nivel científico de evidencia 3:

- Algo más de la mitad de los pacientes con cáncer de próstata localizado Gleason 8-10 tratados de forma conservadora, mueren por cáncer dentro de los 5 años siguientes al diagnóstico.

– Los pacientes con cáncer de próstata localizado Gleason⁸⁻¹⁰ y unas expectativas de vida superiores a 5 años podrían beneficiarse de un tratamiento con intención curativa.

REFERENCIAS

1. 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(6):577-584.
2. 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(4):1513-1519.
3. Johansson JE, Andren O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA.* 2004;291(22):2713-2719.
4. Alibhai SM, Nagle G, Nam R, Trachtenberg J, Krahn MD. Do older men benefit from curative therapy of localized prostate cancer?. *J Clin Oncol.* 2003;21(17):3318-3327.
5. <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t20/p319/1992-2005/10/&file=01001.px&type=pcaxis>.
6. Sobin LH, Wittekind CH: TNM Clasificación de los tumores malignos. Barcelona. Pulso Ediciones, 2002, p. 26-29.
7. Lepor H. Selecting treatment for high-risk, localized prostate cancer: the case for radical prostatectomy. *Rev Urol.* 2002;4 (3):147-152.
8. Hugosson J, Aus G, Norlén L. Surveillance is not a viable and appropriate treatment option in the management of localized prostate cancer. *Clin North Am.* 1996;23(4):557-573.
9. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 2005;293(17):2095-2101.
10. 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 Pt 1):2227-2231.
11. 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(1):124-128.
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(2):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(4):1019-1034.
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(3):808-812.
15. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen Z, Galbreath RW, Lief JH. Brachytherapy-related dysuria. *BJU Int.* 2005;95(4): 597-602.
16. Shah SA, Cima RR, Benoit E, Breen EL, Bleday R. Rectal complications after prostate brachytherapy. *Dis Colon Rectum.* 2004;47(9):1487-1492. Epub 2004.
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(4):754-760.

Correspondencia autor: Dr. A. Calvo Ojea
 Servicio de Urología
 Complejo Hospitalario Universitario de Vigo
 Pizarro, 22 - 36204 Vigo (Pontevedra)
 Tel.: 986 816 000
 E-mail autor: antonio.ojea.calvo@sergas.es
 Información artículo: Original - Cáncer de próstata
 Trabajo recibido: enero 2008
 Trabajo aceptado: marzo 2008