

Prostatectomía radical en pacientes mayores de 70 años de edad. Una opción razonable

Radical Prostatectomy in Patients over 70 years old. A Reasonable Option

Rubén G. Bengiό, Leandro Arribillaga, Verónica Bengiό, Sergio Orellana, Hernán García Onto,
Javier Epelde, Ariel Montedoro, Guillermo Oulton, Rubén H. Bengiό.

Centro Urológico Profesor Bengiό, Ciudad de Córdoba, Argentina.

Objetivos: Analizar las características clínico-patológicas y evolutivas de pacientes con prostatectomía radical (PR) mayores y menores de 70 años.

Material y métodos: Se evaluaron retrospectivamente 230 pacientes a quienes se les realizó PR en el Centro Urológico Profesor Bengiό por cáncer de próstata clínicamente localizado, entre enero de 1999 y enero de 2012. Se excluyeron pacientes con seguimiento incompleto o menor a un año, antecedentes de radioterapia o bloqueo androgénico previo. Un total de 203 pacientes fueron analizados. A todos los pacientes se les realizó prostatectomía radical retropúbica abierta. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos según la edad: a) ≥ 70 años y b) < 70 años. En ambos grupos se estudiaron características clínicas, patológicas y evolutivas. El análisis univariado se evaluó con el método chi test y se consideró una $p < 0,05$ como estadísticamente significativa. La sobrevida libre de recurrencia bioquímica, sobrevida cáncer específica y total fue calculada por el método Kaplan-Meier y comparadas por el test Log-Rank.

Resultados: 40 pacientes (19,7%) eran ≥ 70 años y 163 (80,3%) eran < 70 años. La mediana de edad para ≥ 70 años y < 70 años fue de 72 y 62 años respectivamente. Al evaluar las características clínicas los pacientes ≥ 70 años presentaron mayor valor de antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés) y volumen prostático. No evidenciamos diferencias al evaluar características patológicas (estadío patológico, ganglios comprometidos, márgenes quirúrgicos positivos y *score* de Gleason). La sobrevida libre de recurrencia bioquímica a 5 años fue similar en ambos grupos (55% vs. 58%). De la misma manera, al evaluar la sobrevida cáncer específica en ambos grupos no evidenciamos diferencias significativas (95% vs 97%). Sin embargo, los pacientes menores de 70 años muestran una mayor sobrevida total al compararse con aquellos pacientes ≥ 70 años (91% vs. 78%).

Conclusiones: Los resultados oncológicos de PR en pacientes ≥ 70 años son comparables a los obtenidos en pacientes más jóvenes; la edad cronológica no debería ser una contraindicación para una terapéutica activa y radical. La selección adecuada y una expectativa de vida prolongada son primordiales para que la PR sea una opción razonable en este grupo de pacientes.

Objectives: To analyze clinical pathological and evolutionary characteristics in patients with radical prostatectomy older and younger than 70 years.

Materials and methods: a retrospective evaluation of 230 patients with radical prostatectomy (RP) in Centro Urológico Profesor Bengiό for localized Prostate Cancer between January of 1999 and January of 2012. Those with incomplete or less than 1 year follow up, radiotherapy or deprivation androgens history were excluded. In total 203 patients were analyzed. All patients had open retropubic radical prostatectomy. Patients were divided in 2 groups according to age: a) ≥ 70 years old y b) < 70 years old. Clinical pathological and evolutionary characteristics were studied in both groups. Univariate analysis was evaluated by Chi test method and a $p < 0.05$ was considered as significant statistically. Biochemical recurrence free and cancer specific and global survival was calculated by Kaplan-Meier method and compared by Log Rank test.

Results: 40 patients (19.7%) were ≥ 70 years old and 163 (80.3%) < 70 years old. Median of age for ≥ 70 years old and < 70 years old was 72 and 62 years old respectively. When we evaluated clinical characteristics, patients ≥ 70 years old had higher prostate specific antigen (PSA) and prostate volume. There were no differences in pathological characteristics (pathological stage, node compromise, positive surgical margins and Gleason score). Biochemical recurrence free survival at 5 years was similar in both groups (55% vs. 58%). Likewise, there were no significant differences in cancer specific survival between both groups. However, patients younger than 70 years old shows higher global survival compared with those ≥ 70 years old (91% vs. 78%).

Conclusions: Oncologic outcomes of RP in patients ≥ 70 years old are comparable with those in younger patients; chronologic age should not be a contraindication for a radical and active therapy. Appropriate selection and long life expectancy are essentials for RP as a reasonable option in this group of patients.

PALABRAS CLAVE: Edad, cáncer de próstata, prostatectomía radical.

KEY WORDS: Age, Prostate Cancer, Radical Prostatectomy.

Recibido en febrero de 2016 - Aceptado en marzo de 2016
Conflictos de interés: ninguno

Received on February 2016 - Accepted on March 2016
Conflicts of interest: none

Correspondencia
Email: rubenbengio@gmail.com.ar

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la enfermedad maligna más frecuente entre pacientes de edad avanzada, y un importante número de pacientes son diagnosticados anualmente por dicha dolencia¹. En la actualidad, la mayoría de los autores no recomienda realizar *screening* de rutina en pacientes mayores de 75 años de edad². En este grupo de pacientes, el manejo del cáncer de próstata se basa principalmente en terapias conservadoras, tales como bloqueo androgénico, seguimiento activo u observación^{3,4}. Sin embargo, el aumento exponencial en la expectativa de vida y el mejoramiento del estado de salud de dichos pacientes ha motivado el uso de tratamiento activo para aquellos mayores de 70 años de edad.

Diversos estudios han mostrado controversias respecto de los resultados de la prostatectomía radical (PR) en este grupo etario. En algunos casos han evidenciado que pacientes ancianos poseen mayor posibilidad de cáncer de alto riesgo basados en el antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen*, PSA), estadio clínico y grado tumoral⁵⁻⁷. No obstante, otros estudios han comunicado resultados quirúrgicos en hombres mayores de 70 años de edad comparable a pacientes más jóvenes, estimulando el uso de tratamiento activo para este grupo de pacientes^{8,9}.

El objetivo del estudio es analizar las características clínico-patológicas y evolutivas de pacientes con PR mayores y menores de 70 años de edad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se evaluó retrospectivamente a 230 pacientes en quienes se realizó PR en el Centro Urológico Profesor Bengiό por cáncer de próstata clínicamente localizado, entre enero de 1999 y enero de 2012. Se excluyó a pacientes con seguimiento incompleto o menor a un año, antecedentes de radioterapia o bloqueo androgénico previo. Un total de 203 pacientes fueron analizados. En todos los pacientes se efectuó PR retropúbica abierta. El análisis anatomopatológico de la biopsia de próstata y de la PR fue realizado por un especialista (VB).

Los pacientes fueron divididos en dos grupos según la edad: a) ≥ 70 años y b) < 70 años de edad. Las características clínicas preoperatorias (PSA, estadio clínico, puntaje [score] de Gleason de la biopsia y grupos de riesgo según la clasificación de D'Amico),

los hallazgos anatomopatológicos (estadio patológico, score de Gleason patológico, presencia de márgenes quirúrgicos positivos [MQ+] y compromiso de vesículas seminales) y los resultados oncológicos (sobrevida libre de recurrencia bioquímica, supervivencia cáncer específica y supervivencia total) fueron comparadas entre los grupos. La medición del PSA se efectuó mediante técnicas de quimioluminiscencia o MEIA (*microparticle enzyme-linked immunoassay*). Se utilizó el método TNM (*primary tumor, lymph nodes and metastasis*) 2009 para la estadificación clínica y patológica. El seguimiento fue realizado por examen dígito-rectal y PSA cada 6 meses. Se consideró recurrencia bioquímica cuando el PSA posoperatorio era $> 0,20$ ng/ml con dos elevaciones consecutivas. Los datos estadísticos fueron procesados por el programa INFOSTAT. Las variables fueron categorizadas y analizadas de manera descriptiva. El análisis univariado se evaluó con el método X^2 (chi cuadrado test) y se consideró una $p < 0,05$ como estadísticamente significativa. La supervivencia libre de recurrencia bioquímica, cáncer específica y total fueron calculadas según el método Kaplan-Meier y comparadas por el test Log-Rank.

RESULTADOS

De los 203 pacientes estudiados, 40 (19,7%) eran ≥ 70 años y 163 (80,3%) eran < 70 años de edad. La mediana de edad para ≥ 70 años y < 70 años fue de 72 y 62 años, respectivamente.

En la Tabla 1 se muestran las características clínicas preoperatorias de ambos grupos. El valor de PSA y el volumen prostático fue significativamente mayor en el grupo de pacientes ≥ 70 años de edad. No obstante, en ninguna de las otras características clínicas analizadas (estadio clínico, score de Gleason de la biopsia y grupo de riesgo según la clasificación de D'Amico) se ha evidenciado alguna diferencia sustancial.

	≥70 años (n=40)	<70 años (n=163)	p
Edad, años (rango)	72,3 (70-77)	61,3 (48-69)	
PSA, ng/ml (rango)	15,6 (4-50)	12,4 (3,4-49)	0,05
Volumen prostático, cc (rango)	56,3 (15-120)	45,4 (20-98)	0,007
Estadío clínico			0,13
T1c	23 (57,2%)	72 (44,2%)	
T2	17 (42,5%)	91 (55,8%)	
Score de Gleason de la biopsia			0,44
≤3+3	29 (72,5%)	106 (65%)	
3+4	5 (12,5%)	35 (21,5%)	
≥4+3	6 (15%)	22 (13,5%)	
Grupo de riesgo según la clasificación de D'Amico			0,80
Bajo	11 (27,5%)	43 (26,4%)	
Intermedio	17 (42,5%)	78 (47,8%)	
Alto	12 (30%)	42 (25,8%)	

Referencias: PSA, *prostate-specific antigen* (antígeno prostático específico).

Tabla 1. Características clínicas según cada grupo etario.

Al evaluar las características patológicas no se encontraron diferencias significativas en ningún parámetro, tal como se evidencia en la Tabla 2.

	≥70 AÑOS (n=40)	<70 AÑOS (n=163)	p
Estadío patológico			0,39
pT2	24 (60%)	112 (68,7%)	
pT3a	10 (25%)	23 (14,1%)	
pT3b	5 (12,5%)	15 (15,3%)	
pT4	1 (2,5%)	3 (1,8%)	
Ganglios comprometidos	1 (2,5%)	3 (1,8%)	0,79
Márgenes positivos	11 (27,5%)	44 (27%)	0,94
Score de Gleason patológico			0,68
≤3+3	23 (57,5%)	85 (52,1%)	
3+4	9 (22,5%)	48 (29,5%)	
≥4+3	8 (20%)	30 (18,5%)	

Tabla 2. Hallazgos patológicos según cada grupo etario.

Al evaluar la recurrencia bioquímica, evidenciamos que la media a la recurrencia en pacientes mayores y menores de 70 años de edad fue de 13,3 meses y 13,9 meses, respectivamente. La persistencia de PSA elevado posterior a PR no evidenció diferencias significativas (≥70 años [22,5%] versus <70 años [18,3%]; $p=0,54$). La sobrevida libre de recurrencia bioquímica a 5 años fue similar en ambos grupos (55% versus 58%), sin evidenciar diferencias significativas (test Log-Rank: $p=0,81$) (Figura 1).

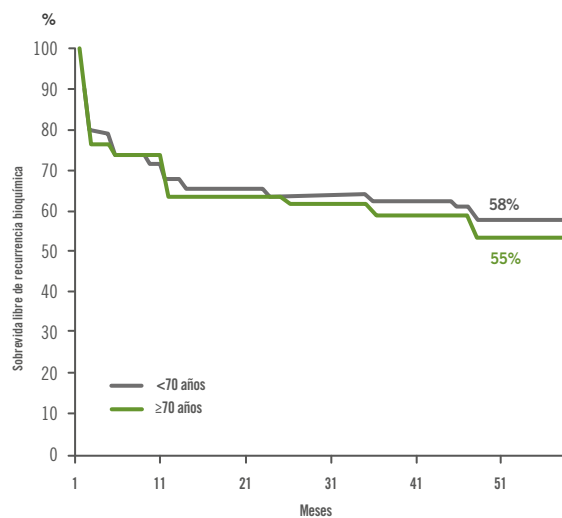


Figura 1. Sobrevida libre de recurrencia bioquímica.

La sobrevida cáncer específica en ambos grupos no evidenció diferencias significativas (95% versus 97%, test Log-Rank: $p=0,98$) (Figura 2).

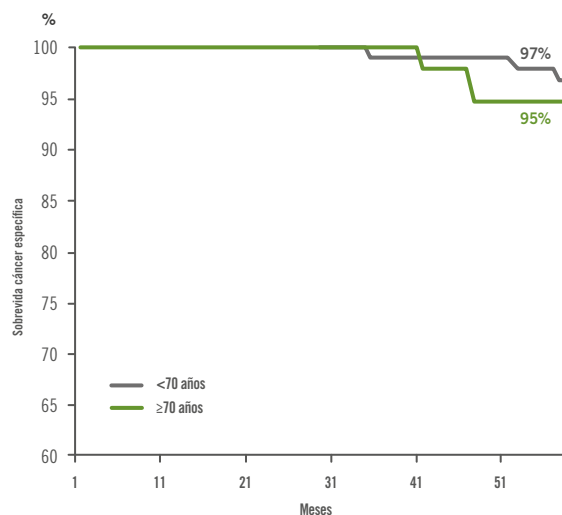


Figura 2. Sobrevida cáncer específica.

Sin embargo, los pacientes menores de 70 años muestran una mayor sobrevida total al compararse con aquellos pacientes ≥70 años de edad (91% versus 78%), con diferencias estadísticamente significativas (test Log-Rank: $p=0,003$) (Figura 3).

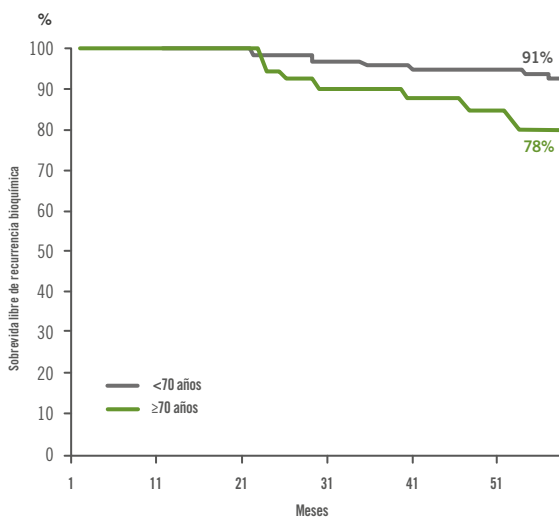


Figura 3. Supervivencia total.

DISCUSIÓN

La PR puede estar sobreindicada en pacientes de edad avanzada en relación con la posibilidad de complicaciones no deseadas, reducción en la calidad de vida y costos en salud. Sin embargo, la falta de un tratamiento activo y radical puede llevar a un subtratamiento en pacientes mayores de 70 años de edad con una expectativa de vida mayor a 10 años. Las guías clínicas europeas recomiendan no proscribir la PR por razones de edad y citan textualmente: “El tratamiento del cáncer de próstata en los varones mayores deberá basarse en el riesgo de morir de cáncer de próstata (lo que dependerá de la edad, del grado, del estadio), de los potenciales efectos secundarios del tratamiento y del deseo del paciente”. No obstante, aluden constantemente a la conveniencia de una esperanza de vida mayor a los 10 años en aquellos pacientes que se operan¹⁰. De esta manera, y teniendo en cuenta las comorbilidades asociadas que padecen los pacientes mayores y pueden afectar su expectativa de vida, no es fácil determinar un punto de corte de edad en relación con la indicación de una terapia radical.

Resultados contradictorios han sido publicados previamente. Un estudio randomizado ha mostrado que no existe ventaja en tasas de mortalidad entre PR y observación en mayores de 65 años de edad¹¹. De otra manera, diversas observaciones han evidenciado que en pacientes de edad avanzada se han diagnosticado mayor cantidad de tumores de alto riesgo que en pacientes más jóvenes, presentando características clínicas y

patológicas más agresivas¹²⁻¹⁴. Quizás las mismas se deban a una mayor indicación de tratamiento activo en pacientes añosos con tumores agresivos y mayor observación en tumores indolentes. Sin embargo, la supervivencia determinada en dichas observaciones no varía entre ambos grupos, dejando sin dilucidar el verdadero efecto del mayor grado y estadio. De la misma manera, a pesar del mayor estadio patológico encontrado en diversas series, el índice de márgenes positivos no varía entre los grupos^{7,8,15}. También Kunz y colaboradores evidenciaron mayores características de agresividad tumoral en pacientes añosos, pero la edad por sí misma no representa un predictor independiente de supervivencia¹⁶.

En nuestra serie, los pacientes mayores de 70 años de edad presentan mayor nivel de PSA y volumen prostático, y menor cantidad de pacientes con tumores patológicamente localizados (pT2). Sin embargo, no evidenciamos diferencias significativas en lo que respecta al *score* de Gleason de la biopsia y PR, estadio patológico y presencia de márgenes quirúrgicos. No obstante, en los pacientes mayores de 70 años de edad existe un 40% de enfermedad localmente avanzada y un 42,5% presenta un *score* de Gleason patológico 3+4 o mayor.

Algunos estudios han sugerido que pacientes mayores de 75 años de edad deberían tener un beneficio en la supervivencia cuando son sometidos a un tratamiento curativo frente al cáncer de próstata agresivo^{9,17-18}. De la misma manera, Albertsen y colaboradores investigaron a 767 pacientes con cáncer de próstata localizado y concluyeron que pacientes con *score* de Gleason ≥ 7 fallecieron por cáncer de próstata, incluso aquellos diagnosticados con más de 74 años de edad¹⁹. Estudios previos han documentado que más del 15% de los pacientes mayores de 75 años de edad con cáncer de próstata de alto riesgo han sido subtratados²⁰. Por lo tanto, teniendo en consideración lo expuesto previamente, la elección terapéutica en este grupo de pacientes depende principalmente del estado de salud y la expectativa de vida del mismo y no de su edad cronológica, si bien no es sencillo estimar exactamente la expectativa de vida de un paciente determinado. Quizás, por esta razón, existen diferencias en la práctica actual y la indicación dependerá de la elección del médico.

Con respecto a la supervivencia, no hallamos diferencias en los grupos en lo que respecta a recurrencia bioquímica y supervivencia cáncer específica. No obstante, existe alguna diferencia en la supervivencia total (91% versus

78% a los 5 años), obviamente a la mayor proporción de comorbilidades asociadas en los pacientes añosos. Estos datos se corresponden con experiencias recientes en relación con las diversas tasas de supervivencia^{7-9,15}. Sin embargo, es para destacar que el 78% de los pacientes mayores de 70 años de edad sobreviven a los 5 años, logrando quizás un beneficio con la PR, teniendo en cuenta que la expectativa de vida en nuestro país, según el último censo 2010, es de 76 años de edad.

Como contrapartida a nuestros resultados, es importante destacar que una de las principales desventajas de operar a pacientes ≥ 70 años de edad son las complicaciones funcionales asociadas, tales como incontinencia urinaria y disfunción sexual eréctil. Ficarra y colaboradores recientemente llevaron a cabo una revisión sistemática y metaanálisis de continencia urinaria y disfunción sexual posterior a PR, y reveló que la edad es un predictor de recuperación de la continencia tras la cirugía²¹. Diversas series han documentado que la función urinaria es menor en pacientes ancianos en relación con pacientes jóvenes posterior a PR; sin embargo, la recuperación de la misma es similar en los grupos tras 1-2 años, aunque con marcado menor nivel en la función sexual antes y después de la PR en pacientes añosos^{8,22}. No obstante, en estas series, al excluir a pacientes con resección transuretral de próstata (RTUP) previa, las tasas de recuperación de la continencia son similares a 6 meses, confirmando lo documentado en estudios previos donde el antecedente de RTUP previa afecta el porcentaje de continencia²³.

De esta manera, los pacientes ≥ 70 años de edad deben ser advertidos respecto de que tendrán mayor demora en recuperar la continencia total y de que el riesgo es mayor si existen antecedentes de RTUP.

Las limitaciones del estudio radican en la naturaleza retrospectiva de nuestros datos, un número relativamente bajo de pacientes ≥ 70 años de edad y un posible vicio de selección en los pacientes añosos, ya que sólo a aquellos en condiciones favorables de salud se les ofreció el procedimiento quirúrgico, pudiendo no representar la verdadera naturaleza de la enfermedad en relación con el paciente promedio de su misma edad.

CONCLUSIONES

Los resultados oncológicos de PR en pacientes ≥ 70 años de edad son comparables a los obtenidos en pacientes más jóvenes; la edad cronológica no debería ser una contraindicación para una terapéutica activa y radical. La selección adecuada y una expectativa de vida prolongada son primordiales para que la PR sea una opción razonable en este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bechis SK, Carroll PR, Cooperberg MR. Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 10; 29 (2): 235-41.
2. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2008 Aug 5; 149 (3): 185-91.
3. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, y cols. Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. *JAMA*. 2008 Jul 9; 300 (2): 173-81.
4. Richstone L, Bianco FJ, Shah HH, y cols. Radical prostatectomy in men aged ≥ 70 years: effect of age on upgrading, upstaging, and the accuracy of a preoperative nomogram. *BJU Int*. 2008 Mar; 101 (5): 541-6.
5. Robinson D, Aus G, Bak J, y cols. Long-term follow-up of conservatively managed incidental carcinoma of the prostate: a multivariate analysis of prognostic factors. *Scand J Urol Nephrol*. 2007; 41 (2): 103-9.
6. Konety BR, Cowan JE, Carroll PR; CaPSURE Investigators. Patterns of primary and secondary therapy for prostate cancer in elderly men: analysis of data from CaPSURE. *J Urol*. 2008 May; 179 (5): 1797-803.
7. Kim JK, Cho SY, Jeong CW, y cols. Patients aged more than 70 had higher risk of locally advanced prostate cancers and biochemical recurrence in Korea. *BJU Int*. 2012 Aug; 110 (4): 505-9.
8. Greco KA, Meeks JJ, Wu S, Nadler RB. Robot-assisted radical prostatectomy in men aged ≥ 70 years. *BJU Int*. 2009 Nov; 104 (10): 1492-5.

9. Pfitzenmaier J, Pahernik S, Buse S, y cols. Survival in prostate cancer patients ≥ 70 years after radical prostatectomy and comparison to younger patients. *World J Urol.* 2009 Oct; 27 (5): 637-42.
10. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, y cols. [EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease] [Artículo en español]. *Actas Urol Esp.* 2011 Oct; 35 (9): 501-14.
11. Bill-Axelson A, Holmberg L, Filén F, y cols.; Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Aug 20; 100 (16): 1144-54.
12. Cooperberg MR, Cowan J, Broering JM, Carroll PR. High-risk prostate cancer in the United States, 1990-2007. *World J Urol.* 2008 Jun; 26 (3): 211-8.
13. Crawford ED. Understanding the epidemiology, natural history, and key pathways involved in prostate cancer. *Urology.* 2009 May; 73 (5 Suppl): S4-10.
14. Sun L, Caire AA, Robertson CN, y cols. Men older than 70 years have higher risk prostate cancer and poorer survival in the early and late prostate specific antigen eras. *J Urol.* 2009 Nov; 182 (5): 2242-8.
15. Ramírez-Backhaus M, Rubio-Briones J, Collado A, y cols. Radical prostatectomy is a reasonable treatment for patients over 70 years of age. *Actas Urol Esp.* 2014 Jan-Feb; 38 (1): 21-7.
16. Kunz I, Musch M, Roggenbuck U, Klevecka V, Kroepfl D. Tumour characteristics, oncological and functional outcomes in patients aged ≥ 70 years undergoing radical prostatectomy. *BJU Int.* 2013 Mar; 111 (3 Pt B): E24-9.
17. Hoffman KE, Nguyen PL, Ng AK, D'Amico AV. Prostate cancer screening in men 75 years old or older: an assessment of self-reported health status and life expectancy. *J Urol.* 2010 May; 183 (5): 1798-802.
18. Nguyen PL, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW, D'Amico AV. Survival following radiation and androgen suppression therapy for prostate cancer in healthy older men: implications for screening recommendations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Feb 1; 76 (2): 337-41.
19. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998 Sep 16; 280 (11): 975-80.
20. Schwartz KL, Alibhai SM, Tomlinson G, Naglie G, Krahn MD. Continued undertreatment of older men with localized prostate cancer. *Urology.* 2003 Nov; 62 (5): 860-5.
21. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, y cols. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012 Sep; 62 (3): 418-30.
22. Mitsuzuka K, Koie T, Narita S, y cols. Pathological and Oncological Outcomes of Elderly Men with Clinically Localized Prostate Cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2013 Dec; 43 (12): 1238-42.
23. Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, y cols. Risk factors for urinary continence after radical prostatectomy. *J Urol.* 1996 Nov; 156 (5): 1707-13.