

La edad se asocia con mayor incidencia de cáncer de próstata y con tumores más agresivos

Prostate Cancer Incidence and Aggressiveness Increase with Age

Alejandro J. Puga, Luciano Haiquel, Juan I. Brignone, Leandro Capiel, Agustín Rovegno.

Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC), CABA, Argentina.

Objetivos: La incidencia de cáncer de próstata aumenta con la edad. En los estudios de autopsia se observó que en los grupos etarios más jóvenes los tumores son más pequeños y diferenciados, mientras que en pacientes de mayor edad son más voluminosos. Este trabajo se propone estimar la incidencia de cáncer de próstata en la población de afiliados a CEMIC (Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno") y evaluar su relación con la edad y el grado histopatológico. Se espera que los pacientes de mayor edad presenten cáncer de próstata de mayor grado histológico.

Materiales y métodos: Se recurrió al registro de afiliados a CEMIC y a la base de datos de cáncer de próstata de las secciones de urología y de anatomía patológica. Los pacientes se agruparon según su edad y se determinó la incidencia de cáncer de próstata, antígeno prostático específico (prostate-specific antigen, PSA) promedio al momento del diagnóstico y puntaje (score) de Gleason para cada grupo.

Resultados: La incidencia bianual de cáncer de próstata disminuyó a lo largo del período 2002-2013, desde 51,9 hasta 43,9 casos por 10.000 afiliados. Simultáneamente, se incrementó la incidencia de pacientes mayores de 70 años de edad con cáncer de próstata. Entre los pacientes menores de 70 años, el porcentaje de pacientes con cáncer de próstata con puntaje Gleason intermedio o alto fue significativamente menor que en los mayores de 70 años de edad. En los menores de 70 años, el PSA promedio al momento del diagnóstico fue significativamente menor que en los pacientes mayores.

Conclusiones: La incidencia de cáncer de próstata en la población de CEMIC disminuyó en los últimos años, hallándose un incremento en el número de pacientes mayores de 70 años de edad con diagnóstico de cáncer de próstata, quienes presentaron tumores con score de Gleason ≥ 7 y tumores más voluminosos al momento del diagnóstico con respecto a los pacientes más jóvenes.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata, incidencia por edad, grado histológico.

Objectives: The incidence of prostate cancer increases with age. In autopsy studies it was observed that in younger age groups the tumors are smaller and more differentiated, while in older patients they are bulkier. This paper aims to estimate the incidence of prostate cancer in the population of CEMIC (Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno") members and to assess its relationship with age and histopathologic grade. It is expected that older patients will have prostate cancer with higher histological grade.

Materials and methods: Data were obtained from the registration of CEMIC members and the prostate cancer database of the urology and pathology sections. Patients were grouped according to age and incidence of prostate cancer. The average prostate-specific antigen (PSA) at diagnosis was calculated and the Gleason score for each group was evaluated.

Results: The biannual incidence of prostate cancer decreased over the period 2002-2013, from 51.9 to 43.9 cases per 10 thousand members. Simultaneously, the incidence of patients older than 70 with prostate cancer increased. Among patients younger than 70 years, the percentage of patients with prostate cancer with intermediate or high Gleason score was significantly lower than in those over 70 years. In patients under 70 years the average PSA at diagnosis was significantly lower than in older patients.

Conclusions: The incidence of prostate cancer in CEMIC's population decreased in recent years, and there was an increase in the number of patients older than 70 years with prostate cancer who had tumors with Gleason score ≥ 7 and bulkier tumors at diagnosis compared to younger patients.

KEY WORDS: Prostate Cancer, Incidence by Age, Histological Grade.

INTRODUCCIÓN

A uno de cada seis hombres se le diagnosticará cáncer de próstata a lo largo de su vida, y la probabilidad de morir por cáncer de próstata es del 3%¹. En Argentina, durante el 2012 se diagnosticaron 11.202 casos de cáncer de próstata y la incidencia se calculó en 44,1 casos por 100.000 habitantes de acuerdo con los datos comunicados por GLOBOCAN 2012². Es reconocido que la incidencia del cáncer de próstata aumenta con la edad^{3,4}. Según la información brindada por los estudios de autopsia, su prevalencia varía desde el 30% en hombres menores de 50 años hasta el 70% en los mayores de 80 años de edad. Esto revela que la prevalencia en hombres entre 39 y 50 años de edad no es tan baja como se creía^{5,6}. A partir de estos datos, se puede suponer que la historia natural de este tipo de cáncer abarca una franja etaria mayor de lo que se piensa, con eventos iniciadores que ocurrirían a edades muy tempranas. Los estudios de autopsia también revelaron que en los más jóvenes los tumores son más pequeños y diferenciados, mientras que en pacientes de mayor edad son más voluminosos^{7,8}. Estas observaciones despertaron el interés por estudiar si los pacientes más añosos presentan cáncer de próstata de mayor grado histológico y, por consiguiente, de mayor relevancia clínica.

OBJETIVO

Estimar la incidencia de cáncer de próstata en la población de afiliados a CEMIC (Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno") y evaluar en el momento del diagnóstico la relación entre la edad, el valor de antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen*, PSA) y el grado histopatológico con la hipótesis de que los pacientes con mayor edad al momento del diagnóstico presentan cáncer de próstata de mayor grado histológico¹.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo y observacional de tipo retrospectivo. Se recurrió al registro de afiliados a CEMIC y a la base de datos de cáncer de próstata de las secciones de urología y anatomía patológica.

La muestra está conformada por los varones mayores de 40 años de edad afiliados a CEMIC en el lapso comprendido entre los años 2002 y 2013. Se calculó

la tasa bruta de incidencia de cáncer de próstata por 10.000 afiliados y luego se ajustó por edad por bienio.

Para estimar la relación entre la edad, el valor de PSA y el grado histológico en el momento del diagnóstico se distribuyó a los pacientes en cuatro grupos etarios: 40-49 años, 50-59 años, 60-69 años y 70 años de edad o mayores. Se calculó la incidencia de cáncer de próstata en cada grupo etario, el promedio del PSA al momento del diagnóstico y el puntaje (score) de Gleason para cada uno de los grupos. Los cilindros para el estudio histológico se obtuvieron por punción-biopsia prostática ecodirigida.

Para el análisis de los datos se utilizó el programa STATA 12.0. Se aplicó la prueba de X^2 (chi al cuadrado) para las variables de edad y *score* de Gleason, y *Test de Student* (t-test) para las variables de edad y PSA. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la población de afiliados a CEMIC la tasa bruta de incidencia bianual de cáncer de próstata por 10.000 afiliados (Gráfico 1) mostró una tendencia decreciente a lo largo del período 2002-2013, descendiendo de 51,9 a 43,9 casos por 10.000 afiliados mayores de 40 años de edad. La edad media al momento del diagnóstico de cáncer de próstata fue de 69,15 años para todo el período.

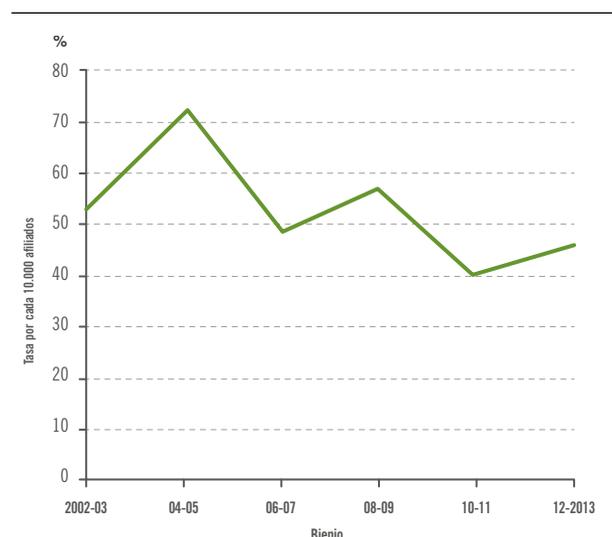


Gráfico 1. Incidencia bianual de cáncer de próstata en afiliados a CEMIC.

La tasa de incidencia por 10.000 afiliados a CEMIC ajustada por edad (Tabla 1) puso en evidencia un incremento gradual de los pacientes mayores de 70 años de edad con diagnóstico de cáncer de próstata a lo largo de todo el período 2002-2013 (Gráfico 2).

Período por bienio	40-49 años	50-59 años	60-69 años	>70 años
2002-03	0	28,62	101,83	85,62
2004-05	5,64	13,28	105,89	164,96
2006-07	0	0	105,62	89,26
2008-09	0	26,64	84,34	59,61
2010-11	5,02	10,57	79,11	90,05
2012-13	0	0	69,73	105,16

Tabla 1. Tasa por cada 10.000 afiliados ajustada por edad.

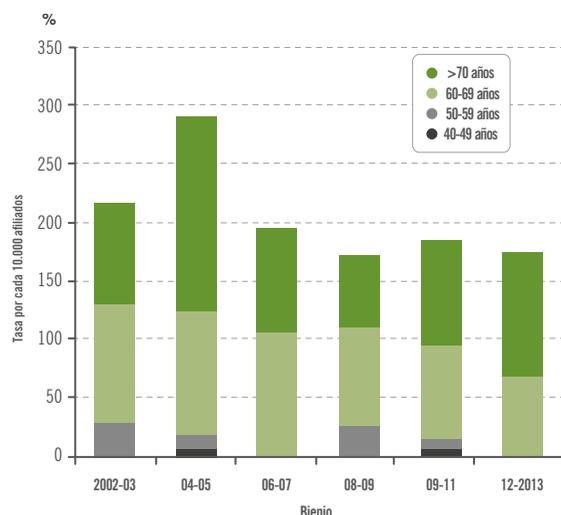


Gráfico 2. Incidencia bianual de cáncer de próstata en afiliados a CEMIC ajustada por edad.

Entre los pacientes menores de 70 años de edad, el porcentaje de pacientes con cáncer de próstata con puntaje Gleason intermedio o alto (7 o mayor) es del 50,89%. En los pacientes mayores o iguales a 70 años de edad, este porcentaje se eleva al 64,36% (Gráfico 3), con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0473$).

En los pacientes menores de 70 años de edad, el PSA al momento del diagnóstico promedio fue de 7,55 ng/ml, mientras que en los mayores de 70 años de edad fue de 9,45 ng/ml (Gráfico 4), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,036$).

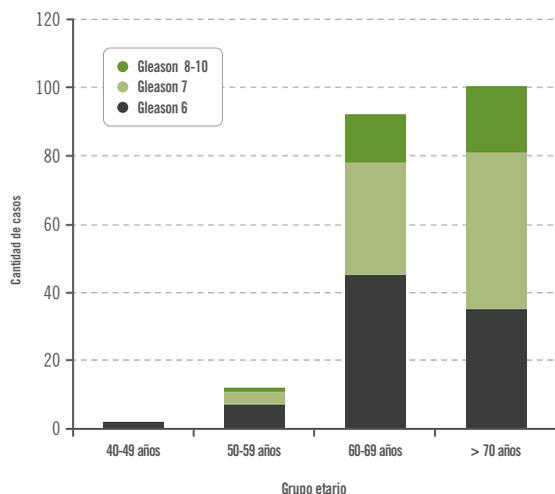


Gráfico 3. Distribución de *Score* Gleason por grupo etario.

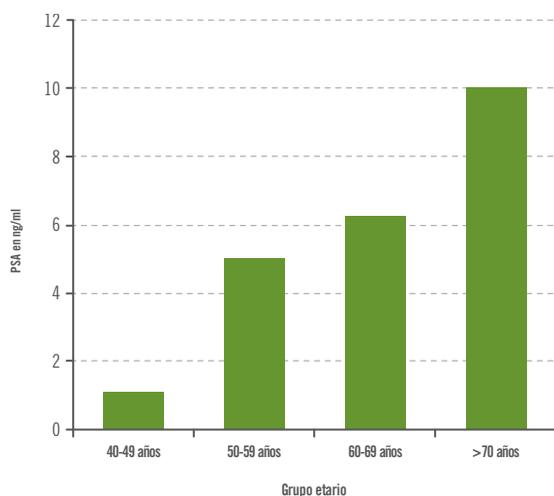


Gráfico 4. PSA promedio al momento del diagnóstico por grupo etario.

DISCUSIÓN

Se ha observado que los hombres mayores son más propensos a desarrollar tumores de mayor volumen y de mayor grado de malignidad; en otras palabras, la edad se asocia con enfermedad de riesgo más alto⁹. En un análisis de 4.561 hombres tratados con prostatectomía radical en la División de Urología de la *Duke University* pudo establecerse que, en comparación con los grupos etarios más jóvenes, los hombres mayores de 70 años de edad presentaban proporciones más altas de estadios patológicos 3 y 4, *score* de Gleason superior a 7 y volúmenes tumorales elevados⁹.

De igual modo, Richstone y sus colaboradores del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* hallaron que la edad está asociada con estadíos clínicos y *score* de Gleason más altos, así como con mayor frecuencia de enfermedad extracapsular¹⁰.

El grupo de Géraldine Pignot, del *Bicêtre Academic Hospital, Assistance Publique Hôpitaux de Paris*¹ llevó a cabo un estudio retrospectivo multicéntrico en el que se evaluó la incidencia y la relación entre la edad y las características histopatológicas de los pacientes con diagnóstico incidental de cáncer de próstata en 2.424 piezas obtenidas a partir de cistoprostatectomía radical (CPR) por cáncer de vejiga músculo-invasivo. Ellos asumieron que las próstatas obtenidas de pacientes a quienes se había sometido a CPR brindaban una buena oportunidad para investigar la prevalencia del cáncer de próstata incidental. Postularon que la mayoría de los casos de cáncer de próstata incidentales detectados en las piezas de CPR serían potencialmente insignificantes y clínicamente silentes. Por ello, supusieron que estos casos de cáncer de próstata podrían ser de similares características a los detectados en los estudios de autopsia. Sin embargo, encontraron que la incidencia de cáncer de próstata en las piezas de CPR variaba de forma significativa según la edad (desde 5,2% en los <50 años hasta el 30,5% en los >75 años de edad). Los estadíos TNM (*primary tumor, lymph nodes and metastasis*) fueron significativamente más altos en los pacientes más añosos, con tumores localmente avanzados en el 19,1% de los >75 años de edad comparados con 12,4% (70-75 años), 10,1% (60-69 años), 1,3% (50-59 años) y ninguno en los <50 años de edad.

La proporción de piezas de CPR con *score* de Gleason ≥ 7 fue significativamente mayor en los pacientes más añosos, 36,9% en los >75 años comparado con 30,1% (70-75 años), 21,2% (60-69 años), 6,5% (50-59 años) y ninguno en los <50 años de edad. Estos hallazgos fueron similares a los que hallamos en nuestra población, donde la proporción de biopsias con *score* de Gleason ≥ 7 fue mayor en el grupo de los pacientes >70 años (64,36%) en comparación con el grupo de los pacientes <70 años de edad (50,89%), con un valor de $p=0,0473$.

Haas y colaboradores⁵ realizaron un estudio en el que se efectuó biopsia por punción a 164 próstatas obtenidas por autopsia de hombres sin historia previa de cáncer de próstata, con el objetivo de evaluar si la habilidad de la biopsia por punción para detectar un tumor estaba

más condicionada por el número de tomas que por el sitio específico de las mismas. En su estudio los autores encontraron una incidencia de cáncer de próstata del 29%. De estos tumores, el 42,5% fueron clínicamente relevantes y el volumen tumoral se asoció con el grado histológico y con la edad de manera estadísticamente significativa⁴. Estos hallazgos conciben con los de nuestra población en cuanto a que los pacientes mayores presentan tumores de mayor grado histológico.

En la población de este estudio observamos que los pacientes >70 años presentan un PSA promedio al momento del diagnóstico de 9,45 ng/ml comparado con 7,55 ng/ml en el grupo de los pacientes <70 años de edad ($p=0,036$). Asumiendo que el PSA es expresión del volumen tumoral, nuestros hallazgos concuerdan con los del estudio llevado a cabo por Haas y su grupo. A partir de esto, se podría postular que los pacientes mayores no solo presentan cáncer de próstata de mayor grado histológico, sino además mayor volumen tumoral al momento del diagnóstico.

CONCLUSIONES

La incidencia de cáncer de próstata en la población de CEMIC disminuyó en los últimos años, hallándose simultáneamente un incremento en el número de pacientes mayores de 70 años de edad con diagnóstico de la enfermedad. En el estudio de este grupo de pacientes añosos se confirmó la hipótesis de que aquellos con mayor edad al momento del diagnóstico presentan cáncer de próstata de mayor grado histológico en comparación con los pacientes más jóvenes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pignot G, Salomon L, Lebacle C, y cols. Prostate cancer incidence on cystoprostatectomy specimens is directly linked to age: results from a multicentre study. *BJU Int.* 2015 Jan; 115 (1): 87-93.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, y cols. GLOBOCAN 2012, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014.
3. Boyle P, Severi G, Giles GG. The epidemiology of prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 2003 May; 30 (2): 209-17.
4. Yin M, Bastacky S, Chandran U, Becich MJ, Dhir R. Prevalence of incidental prostate cancer in the general population: a study of healthy organ donors. *J Urol.* 2008 Mar; 179 (3): 892-5; discussion 895.
5. Haas GP, Delongchamps NB, Jones RF, y cols. Needle biopsies on autopsy prostates: sensitivity of cancer detection based on true prevalence. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Oct 3; 99 (19): 1484-9.
6. Sánchez-Chapado M, Olmedilla G, Cabeza M, Donat E, Ruiz A. Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in Caucasian Mediterranean males: an autopsy study. *Prostate.* 2003 Feb 15; 54 (3): 238-47.
7. Soos G, Tsakiris I, Szanto J, y cols. The prevalence of prostate carcinoma and its precursor in Hungary: an autopsy study. *Eur Urol.* 2005 Nov; 48 (5): 739-44.
8. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol.* 1993 Aug; 150 (2 Pt 1): 379-85.
9. 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.
10. 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.