

Prostatectomía radical. Análisis descriptivo de nuestra serie. *Factores predictivos de progresión de la enfermedad*

Radical prostatectomy. Descriptive analysis of our series. *Prognostic factors of disease progression*

Dres. Vázquez Avila, L. G.;
Santomil, F. M.;
Fernández, M. D.;
Verdecchia, P. D.;
Varea, S. M.

Introducción: El *gold standard* en el tratamiento del cáncer de próstata clínicamente localizado en pacientes con expectativa de vida de más de 10 años es la prostatectomía radical. Evaluamos los factores pronósticos prequirúrgicos y patológicos y su incidencia en la progresión de la enfermedad.

Material y Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de 59 pacientes tratados con prostatectomía radical por cáncer de próstata clínicamente localizado durante los últimos 10 años.

Resultados: 69% de los pacientes fueron cáncer órgano confinado, 10% tuvieron extensión extracapsular, 12% compromiso de vesículas seminales, 3% invasión de cuello vesical y 3% compromiso ganglionar.

Se registró un 29% de márgenes quirúrgicos positivos. El estadio clínico T2 tuvo 50% más riesgo de presentar penetración capsular que el T1.

32% presentaron recaída bioquímica; en el 27% de los pT2, 50% de los pT3a y 57% de los pT3b. (RR=2,2); 23% de los pacientes con *Gleason* patológico 5-6 y 39% con *Gleason* patológico 7 mostraron recaída de PSA; 47% de los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos tuvieron progresión de PSA.

En el grupo de bajo riesgo (PSA ≤ 10 , *Gleason* ≤ 6 , T1c) 18% mostraron progresión bioquímica. En el grupo de alto riesgo (PSA > 10 , *Gleason* ≥ 7 , T2a-b) 71% tuvieron recaída de PSA ($p=0,04$) (RR=3,9).

Conclusiones: Una correcta selección de los pacientes se asocia con un alto porcentaje de cáncer órgano confinado y menor probabilidad de recaída bioquímica, no obstante la subestadificación en grado y estadio es frecuente.

El estadio patológico y los márgenes quirúrgicos positivos son los factores pronósticos más poderosos de progresión de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata; Prostatectomía radical; Factores pronósticos; Recaída bioquímica.

Introduction: The *gold standard* for the treatment of the clinically localized prostate cancer in patients with life expectation of more than 10 years it is the radical prostatectomy. We evaluate the preoperative and pathological prognostic factors and their incidence in the disease progression.

Material and Methods: We carried out a retrospective study of 59 patients treated with radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer during the last 10 years.

Results: 69% were organ confined cancer, 10% had extracapsular extension, 12% seminal vesicles involvement, 3% bladder neck invasion and 3% lymph node involvement.

There was 29% of positive surgical margins. The clinical stage T2 had 50% more risk of presenting capsular penetration than T1; 32% presented biochemical failure; in 27% of the pT2,

Servicio de Urología del
Hospital Privado de Comunidad,
Mar del Plata, Argentina.

Luis Guillermo Vázquez Avila.
Balcarce 3316 4°C.
CP 7600. Mar del Plata.
TE: 0223 4739209
0223 155214738
E-mail: yosoyluis@uol.com.ar

50% of the pT3a and 57% of the pT3b. (RR=2,2); 23% of the pathological *Gleason* 5-6 and 39% of the pathological *Gleason* 7 showed PSA recurrence; 47% with positive surgical margins had a PSA failure.

In the low risk group (PSA \leq 10, *Gleason* \leq 6, T1c) 18% showed biochemical failure. In the high risk group (PSA $>$ 10, *Gleason* \geq 7, T2a-b) 71% had PSA recurrence ($p=0,04$) (RR=3,9).

Conclusions: A correct patient selection associates with a high percentage of organ confined cancer and smaller probability of biochemical failure, nevertheless the understaging in clinical stage and *Gleason* is frequent.

The pathological stage and the positive surgical margins are the most powerful prognostic factors of disease progression.

KEY WORDS: Prostate cancer; Radical prostatectomy; Prognostic factors; Biochemical failure.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad el *gold standard* para el tratamiento del cáncer de próstata clínicamente localizado en pacientes con expectativa de vida de más de 10 años es la prostatectomía radical.

En el año 1993 *Partin*¹ diseñó una serie de tablas porcentuales, que recientemente han sido actualizadas² utilizando la combinación del estadio clínico, el *score* de *Gleason* y el antígeno prostático específico (PSA) preoperatorio como factores pronósticos de enfermedad confinada a la próstata, penetración capsular, compromiso de vesículas seminales y ganglionar luego de la prostatectomía radical.

Se han sumado como factores a considerar los tacos positivos en la biopsia y el porcentaje de compromiso por cáncer en los mismos, el volumen tumoral y la ploidía de ADN, con interpretaciones más controvertidas.³

No obstante la subestadificación clínica alcanza valores de hasta un 30% comparados con la estadificación patológica en grado y estadio,^{1,2,3,4,5,6} y estos nuevos datos anatomopatológicos desempeñan un rol fundamental en el pronóstico de la recaída bioquímica y progresión de la enfermedad.

Nosotros realizamos un estudio retrospectivo descriptivo de nuestros pacientes operados durante los últimos 10 años, analizando factores preoperatorios y de la pieza de patología y su incidencia en la subestadificación y progresión de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de 59 pacientes a los que se indicó prostatectomía radical por cáncer de próstata clínicamente localizado (T1-T2)

entre mayo de 1994 y julio de 2003 en el Servicio de Urología del Hospital Privado de Comunidad de la ciudad de Mar del Plata.

Los datos clínicos, de laboratorio y de la anatomía patológica fueron obtenidos de las historias clínicas de los pacientes.

La estadificación clínica se obtuvo mediante examen dígito-rectal (EDR), TC de Pelvis y gammagrafía ósea corporal total de acuerdo con el sistema de estadificación clínica TNM.

En todos los casos se determinó el antígeno prostático específico (PSA) en sangre por medio de un método ultrasensible, AxSYM[®] PSA total, considerándose normal a valores de hasta 4 ng/ml.

Se determinó, de acuerdo con las tablas de *Partin*, la probabilidad de cada paciente de cáncer órgano confinado, penetración capsular y compromiso de vesículas seminales en la pieza de prostatectomía y se las comparó con nuestros resultados finales.

A todos los pacientes se les efectuó ecografía prostática transrectal (ETR) y tomas de biopsia, excepto en un paciente que fue diagnosticado a través de una biopsia transperineal.

Se utilizó el sistema de gradación de *Gleason* (1 a 5) en la determinación del grado de diferenciación celular.

Siete pacientes recibieron neoadyuvancia previa a la cirugía, con análogos LH-RH y antiandrógenos entre 5 y 6 meses.

La prostatectomía radical fue con abordaje retro-púbico, con excepción de un paciente operado por vía trans-perineal.

Todas las piezas quirúrgicas fueron remitidas al Servicio de Patología de nuestro hospital y se analizó:

- el estado ganglionar en la biopsia por congelación (biopsia rápida) y en la diferida.

- el score de Gleason,
- la penetración capsular,
- la invasión extraprostática,
- la invasión perineural y vascular,
- el compromiso de vesículas seminales,
- el compromiso de uretra distal y cuello vesical,
- la presencia de márgenes quirúrgicos positivos.

Se definió margen quirúrgico positivo a la presencia de tejido tumoral en contacto con la tinta china del margen de resección; penetración capsular como el compromiso de la cápsula sin ser sobrepasada e invasión extraprostática a la presencia de tejido tumoral por fuera de la cápsula prostática.

El seguimiento de los pacientes se realizó mediante el EDR y el PSA en sangre a partir del 2º mes postoperatorio y luego con controles semestrales.

Se definió recaída bioquímica al aumento del PSA en un valor superior a 0,02 ng/ml con respecto al valor nadir (menor dosaje de PSA postoperatorio), progresión local a la recidiva en la *lodge* prostática en el EDR confirmada por biopsia ecodirigida y progresión a distancia como el desarrollo de metástasis detectada por imágenes.

Se definió como grupo de bajo riesgo para la progresión de la enfermedad a aquellos con PSA preoperatorio ≤ 10 ng/ml, Gleason de la biopsia ≤ 6 y estadio clínico T1c, y de alto riesgo para progresión de la enfermedad a aquellos con PSA preoperatorio >10 ng/ml, Gleason ≥ 7 y estadio clínico T2a-b.

Se analizaron como factores pronósticos de progresión:

- el estadio clínico,
- el score de Gleason de la biopsia,
- el valor de PSA preoperatorio,

- el estadio patológico,
- la presencia de márgenes quirúrgicos positivos.

El análisis estadístico se realizó mediante: Test de Fisher, *chi square*, riesgo relativo y curvas de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Se analizaron 59 pacientes a quienes se le realizó una prostatectomía radical por cáncer de próstata.

El promedio de edad fue de 64,7 años (límites entre 54 y 75 años).

La media de seguimiento fue de 29 meses, con límites entre 1 y 111 meses.

Estadio clínico, PSA y Gleason de la biopsia (Tabla I)

Del total de los pacientes, 26 correspondieron a un estadio T1c (44%), 31 a un estadio T2a (53%), 1 paciente T2b (1,5%) y en 1 caso no se verificó el examen digital prostático Tx (1,5%).

En cuanto al Gleason de la biopsia, no hubo casos con Gleason 2-4, 31 pacientes tuvieron Gleason 5-6 (53%), 25 pacientes Gleason 7 (42%), de los cuales 16 fueron Gleason 7 (3+4) y 9 Gleason 7 (4+3) y 3 pacientes Gleason 8-10 (5%).

El promedio de PSA preoperatorio fue de 11,2 ng/ml (límites entre 2,22 y 52 ng/ml).

- 2 pacientes con PSA de 0-3,9 (3,5%)
- 32 pacientes con PSA de 4-9,9 (54%)
- 21 pacientes con PSA de 10-19,9 (36%)
- 3 pacientes con PSA de 20- 49,9 (5%)
- 1 paciente con PSA mayor de 50 (1,5%)

Estadio Clínico	Gleason 2-4	Gleason 5-6	Gleason 7	Gleason 7 (3+4)	Gleason 7 (4+3)	Gleason 8-10	Total
T1a	0	0	0	0	0	0	0
T1b	0	0	0	0	0	0	0
T1c	0	16	10	7	3	0	26
T2a	0	14	14	8	6	3	31
T2b	0	0	1	1	0	0	1
T2c	0	0	0	0	0	0	0
Tx	0	1	0	0	0	0	1
Total	0	31 (52%)	25 (42%)	16 (27%)	9 (15%)	3 (5%)	59

Tabla I

A 24 pacientes se les realizó TC de pelvis (41%) y en ningún caso se halló adenopatías.

A 56 pacientes se les realizó gammagrafía ósea corporal total (95%), a excepción de algunos en quienes se desestimó por el antígeno (menor de 10 ng/ml) la presencia de metástasis.

A 50 pacientes se le efectuó linfadenectomía ilioobturatriz.

Correlación de la estadificación clínica, Gleason de la biopsia y PSA con el estadio patológico final y márgenes quirúrgicos positivos (Tabla II)

Casi el 70% de los tumores fueron órgano confinado (pT2), con extensión extracapsular en el 10% de los casos, 12% de compromiso de vesículas seminales, 3% de extensión a cuello vesical y 3% de compromiso ganglionar en la biopsia diferida. En la tabla III se compara nuestros resultados con los que se obtuvieron retrospectivamente con las tablas de *Partin*.

El 29% de los casos presentaron márgenes quirúrgicos positivos en el estudio de la pieza de anatomía patológica, que corresponden a 17 pacientes.

Del total, 17 pacientes tuvieron subestadificación clínica que corresponde al 29%, de los cuales 5 eran estadio clínico T1c y 12 eran T2, mientras que 13 pacientes (22%) tuvieron un *score* de *Gleason* mayor en la pieza de patología.

Ninguno de los factores clínicos preoperatorios tuvo valor estadísticamente significativo para enfermedad extraprostática, compromiso de vesículas seminales o márgenes quirúrgicos positivos. Sin embargo, el RR (riesgo relativo) para enfermedad extraprostática fue de 1,5 al analizar T1c vs. T2.

	Organo confinado %	Penetración capsular %	Vesículas seminales %	Ganglios %
<i>Partin</i>	44,5	43	7,5	4,5
HPC	69	32	12	3,3

Tabla III

Estadio Clínico	Número	pT2 confinado	pT3a	pT3b	pT4	pT1-T4 N1	Marg.Pos	pTONO
T1c	26 (44%)	20 (76%)	1 (3,8%)	2 (7,6%)	1 (3,8%)	1 (3,8%)	7 (27%)	1 (3,8%)
T2a	31 (52%)	20 (64%)	4 (12,9%)	5 (16%)	1 (3,8%)	1 (3,2%)	9 (29%)	0
T2b	1 (1,7%)	0	1	0	0	0	0	0
T2c	0	0	0	0	0	0	0	0
Tx	1 (1,7%)	1	0	0	0	0	1	0
% total		69%	10%	11,8%	3,3%	3,3%	29%	1,6%
GLEASON BIOPSIA								
2-4	0	0	0	0	0	0	0	0
5-6	31 (53%)	23 (74%)	3 (9,6%)	3 (9,6%)	1 (3,2%)	0	7 (22,5%)	1
7	25	17	2	3	1	2	9	0
7 (3+4)	16 (27%)	11 (68%)	1 (6,2%)	2 (12,5%)	1 (6,2%)	1 (6,2%)	6 (37,5%)	0
7 (4+3)	9 (15%)	6 (66%)	1 (11%)	1 (11%)	0	1 (11%)	3 (33%)	0
8-10	3 (5%)	1	1	1	0	0	1	0
% total		69%	10%	11,8%	3,3%	3,3%	29%	1,6 %
PSA PREOP.								
0-3,9	2	1	0	0	1	0	2	0
4-9,9	32 (54%)	23 (72%)	3 (9%)	4 (12,5%)	1 (3%)	1 (3%)	9 (28%)	0
10-19,9	21 (36%)	15 (71%)	3 (14%)	2 (9,5%)	0	0	4 (19%)	1
20-49,9	3	1	0	1	0	1	1	0
50 o >	1	1	0	0	0	0	1	0
% total		69%	10%	11,8%	3,3%	3,3%	29%	1,6 %

Tabla II

Correlación de factores preoperatorios y de la pieza de patología con la progresión del PSA postoperatorio (Tablas IV y V)

El 32% de los pacientes (19) presentaron progresión del PSA a partir del valor nadir postoperatorio durante el seguimiento.

El 23% de los T1c (6/26) y el 38% de los T2a-b (12/32) tuvieron recaída bioquímica.

Con respecto al Gleason, la progresión del PSA se evidenció en el 25% de los Gleason 5-6 (8/31), el 36% de los Gleason 7 (9/25) y 2 de 3 de los Gleason 8-10.

En cuanto al PSA preoperatorio, el grupo con PSA de 0-4 ng/ml no presentó recaída bioquímica; se elevó el PSA en el 31% (10/32) del grupo entre 4-10 ng/ml, el 33% (7/21) del grupo entre 10-20 ng/ml, y 2 de 4 del grupo de más de 20 ng/ml.

En relación con el estadio patológico, se observó progresión del PSA en el 27% (11/41) de los pT2, en el 50% (3/6) de los pT3a, en el 57% (4/7) de los pT3b y 1 de 2 pT4.

La probabilidad de recaída bioquímica de los pT3-4 fue mayor que la de los pT2. ($p=0,06$) y ($RR=2,2$).

En cuanto al Gleason de la patología, progresó el PSA en el 23% (5/21) de los Gleason 5-6, el 39% de los Gleason 7 (13/33) y 1 de 4 Gleason 8-10.

	Total %	Progresión %
Estadio clínico		
T1c	26 (44%)	6 (23%)
T2a	31 (52%)	12 (38%)
T2b	1 (2%)	0
T2c	0	0
Tx	1 (2%)	1
Gleason biopsia		
2-4	0	0
5-6	31 (52%)	8 (25%)
7	25 (42%)	9 (36%)
7(3+4)	16 (27%)	5 (31%)
7(4+3)	9 (15%)	4 (44%)
8-10	3 (6%)	2 (66%)
PSA preoperatorio		
0-3,9	2 (3%)	0
4-9,9	32 (54%)	10 (31%)
10-19,9	21 (36%)	7 (33%)
20-49,9	3 (5%)	1
50 o >	1 (2%)	1

Tabla IV

El 47% (8/17) de los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos y el 26% (11/42) de los de márgenes negativos registraron progresión del PSA ($p=0,07$) y ($RR=2,1$).

El 42% (8/19) de los pacientes con penetración capsular mostraron progresión del PSA postoperatorio, en relación con el 27% (11/40) de los que no la tenían. ($RR=1,53$).

El 31% (9/29) de los que tenían invasión perineural y el 33% (10/30) de los que no la presentaban sufrieron recaída bioquímica.

Uno de 4 pacientes con compromiso de uretra distal progresó bioquímicamente.

La curva de *Kaplan-Meier* de progresión bioquímica de la enfermedad indica que de los 19 pacientes que la presentan, el 52% (10) la desarrollan durante los primeros 12 meses de seguimiento (Gráfico 1).

	Total %	Progresión %
Estadio patológico		
pT2	41 (70%)	11 (27%)
pT3a	6 (10%)	3 (50%)
pT3b	7 (12%)	4 (57%)
pT4	2 (3%)	1
pTxN1	2 (3%)	0
pTONO	1 (2%)	0
Gleason patológico		
5-6	21 (36%)	5 (23%)
7	32 (56%)	13 (39%)
7(3+4)	20 (36%)	9 (43%)
7(4+3)	12 (20%)	4 (33%)
8-10	4 (8%)	1 (25%)
Márgenes		
Positivos	17 (29%)	8 (47%)
Negativos	42 (71%)	11 (25%)
Penetr. capsular		
Positiva	19 (32%)	8 (42%)
Negativa	40 (68%)	11 (26%)
Invasión perineural		
Positiva	29 (49%)	9 (31%)
Negativa	30 (51%)	10 (34%)
Uretra distal		
Positiva	4 (7%)	1 (25%)
Negativa	55 (93%)	18 (32%)

Tabla V

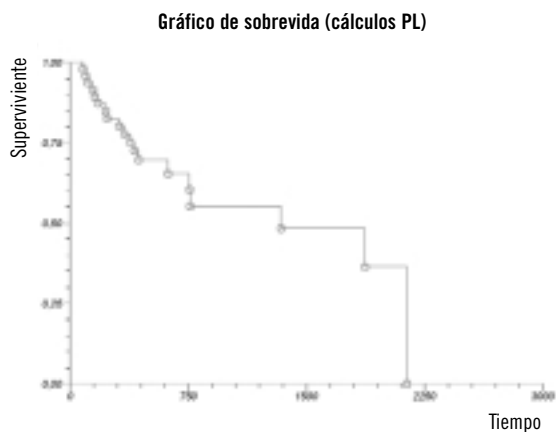


Gráfico 1. Progresión Bioquímica

El 58% de los pacientes (11/19) recibió tratamiento durante el seguimiento luego de detectarse la progresión bioquímica de la enfermedad.

Se confirmó mediante biopsia de la lodge progresión local de la enfermedad en 4 pacientes y 3 desarrollaron metástasis óseas.

En 8 casos se indicó radioterapia, 3 por progresión local confirmada con biopsia de la lodge positiva para adenocarcinoma y 5 por factores relacionados con la pieza de patología (enfermedad extraprostática o márgenes positivos) sin evidencias de progresión local o metástasis.

En 3 pacientes se indicó bloqueo androgénico debido a metástasis óseas detectadas durante el seguimiento.

De los 8 restantes 2 fallecieron durante el seguimiento por otra causa, y 6 se mantienen en controles sin un segundo tratamiento y sin evidencias de progresión local o metástasis.

A 4 pacientes se le indicó adyuvancia, en 2 casos por enfermedad N1, un caso por compromiso de vesículas seminales y márgenes positivos y el último por margen positivo en el cuello vesical (pT4N0). En 3 se realizó bloqueo androgénico completo y en el restante radioterapia. Fueron excluidos del análisis de progresión de la enfermedad.

Grupos de riesgo para progresión de la enfermedad (Tabla VI)

En el grupo definido de bajo riesgo para progresión de la enfermedad (PSA preoperatorio ≤ 10 ng/ml, Gleason de la biopsia ≤ 6 y estadio clínico T1c) se encontraron 11 pacientes (19%). La subestadificación en relación con el Gleason de la pieza fue del 36% (4 casos con Gleason ≥ 7), en 1 caso se halló extensión extracapsular del

Riesgo	Bajo PSA ≤ 10 ng/ml Gleason de la Biopsia ≤ 6 Estadio clínico T1c	Alto PSA > 10 ng/ml Gleason ≥ 7 Estadio clínico T2a-b
Total	11/59 (19%)	7/59 (12%)
Subestadificación Gleason	36%	
Subestadificación Estadio	22%	
Extensión Extracapsular	1	3
Vesículas Seminales	1	2
Márgenes Positivos	4	2
Progresión Enfermedad	2	5

Tabla VI

cáncer, 1 compromiso de vesículas seminales, 4 márgenes positivos y 2 progresiones de la enfermedad durante el seguimiento (18%).

En el grupo de alto riesgo para progresión de la enfermedad (PSA preoperatorio > 10 ng/ml, Gleason ≥ 7 y estadio clínico T2a-b) se encontraron 7 pacientes (12%) y en 3 casos se halló extensión extracapsular del cáncer, 2 compromisos de vesículas seminales, 2 márgenes positivos y 5 progresiones de la enfermedad durante el seguimiento (71%).

Al comparar ambos grupos encontramos una diferencia estadísticamente significativa $p=0,04$ con un $RR=3,9$.

DISCUSIÓN

El *gold standard* para el tratamiento del cáncer de próstata clínicamente localizado es la prostatectomía radical, no obstante la subestadificación del estadio y del Gleason en este grupo de pacientes enfrenta al urólogo con la posibilidad de una enfermedad por fuera del órgano en la pieza de patología. Coincidiendo con la bibliografía en nuestra serie el porcentaje de subestadificación en el estadio patológico fue del 29% y del Gleason del 22%.

Al respecto, las tablas de Partin del año 1993¹ son una guía útil en la selección de los pacientes, ya que permiten predecir con un 72% de sensibilidad una correcta estadificación patológica,² y en ciertos casos desfavorables pueden generar un replanteo en la terapia seleccionada.

En nuestra experiencia, aún sin haber empleado rutinariamente estas tablas, una correcta selección de los pacientes (T1c-T2a-b), nos hizo obtener casi un 70%

de enfermedad confinada a la próstata, y un porcentaje similar a los que hubieran estimado las tablas de penetración capsular, compromiso de vesículas seminales y ganglios.

Si bien el número de pacientes analizados no nos ha permitido determinar diferencias estadísticamente significativas en el análisis bivariado de los factores clínicos al estimar la probabilidad de una enfermedad no órgano confinada, la posibilidad de compromiso extracapsular fue un 50% superior para T2 respecto de T1c (RR 1,5), lo que hace que el TR sea un factor independiente significativo en relación con el estadio anatómopatológico final.³

De igual manera la bibliografía revisada muestra al PSA preoperatorio y al Gleason de la biopsia como predictores del estadio anatómopatológico.³⁻⁴ En nuestro trabajo el valor predictivo positivo (VPP) de los Gleason 5-6 y de los PSA de 4-10 ng/ml para cáncer órgano confinado en la pieza de patología fueron de 74% y 72% respectivamente y el porcentaje de compromiso extracapsular se incrementó en la medida que aumentó el PSA o el score de Gleason.³

Lamentablemente la subestadificación alcanza en todas las series un porcentaje de pacientes con compromiso de las vesículas seminales, y este hallazgo disminuye de manera notable la probabilidad de curación de la enfermedad, con una supervivencia sin progresión bioquímica a los 5 años que va del 5 al 60%.³ En nuestro trabajo ocurrió en el 12% de los casos, y notamos una tendencia a este compromiso al aumentar el estadio clínico y el Gleason de la biopsia.

Al analizar la progresión del PSA postoperatorio no existe consenso acerca del valor que debe ser considerado como nadir,⁶ ya que varía según los distintos autores entre 0,1 y 0,4 ng/ml. Obviamente el porcentaje de los pacientes con recaída bioquímica varía notablemente en este espectro de PSA.

En nuestro caso podemos obtener valores tan bajos como 0,001 ng/ml de PSA en los controles postoperatorios (método ultrasensible) y por ende detectar muy precozmente la progresión bioquímica de la enfermedad. Este método ha sido cuestionado, ya que la detección tan temprana de una progresión bioquímica no cambiaría la conducta a seguir en este grupo de pacientes; sin embargo, estudios recientes⁷ indicarían que valores por encima de 0,1 ng/ml tendrían mayor importancia clínica y merecerían estos pacientes un monitoreo a cortos intervalos.

Según Campbell y Soloway entre otros,⁵⁻⁶ el factor pronóstico por sí solo más poderoso, considerando todos los factores clínicos y patológicos en un análisis multivariable, es el estadio patológico del cáncer. En es-

te trabajo, el 27% de los pacientes pT2 mostraron progresión del PSA, mientras que de los pacientes pT3a y pT3b, el PSA progresó en el 50% y 57% respectivamente ($p=0,06$) y (RR 2,2). Esto marca una tendencia a la recaída bioquímica mayor en comparación con el estadio clínico, el Gleason de la biopsia, el Gleason patológico y el PSA preoperatorio.

Sin embargo, el valor predictivo positivo (VVP) para la progresión bioquímica de los Gleason 7 es cercana al 40%, de la penetración capsular del 42%, y de los márgenes quirúrgicos positivos casi del 50%.

La invasión perineural en nuestra experiencia no afectó la probabilidad de progresión.

Varios autores señalan el mal pronóstico para la progresión bioquímica en la enfermedad con compromiso extracapsular (pT3a) y márgenes quirúrgicos positivos en relación con algunas de estas variantes por separado.⁸

La presencia de márgenes quirúrgicos positivos es un indicador de mal pronóstico, independiente en algunas series, de progresión del PSA, que varía entre el 24% y 42%.³ Aparentemente, estos pierden su valor pronóstico si se acompañan de compromiso de las vesículas seminales o de los ganglios linfáticos en la pieza de patología.⁸ Nosotros tuvimos un 29% de márgenes quirúrgicos positivos y se asociaron con mayor progresión bioquímica durante el seguimiento (47%).

Luego de la estadificación patológica, el urólogo se encuentra ante un nuevo desafío que es decidir si se indica adyuvancia o si se espera la curva de progresión del PSA.

Nosotros realizamos adyuvancia a pacientes con compromiso ganglionar, estadio T4 y a un paciente T3b con múltiples márgenes quirúrgicos positivos y score de Gleason 8. Según Soloway⁶ son candidatos a radioterapia local adyuvante aquellos pacientes con factores de mal pronóstico en la pieza de patología, como el estadio pT3a y los márgenes quirúrgicos positivos. Por otra parte, los pacientes con compromiso de vesículas seminales y ganglios linfáticos deberían recibir bloqueio hormonal precozmente.

En nuestra serie, los pacientes que no recibieron adyuvancia fueron controlados con EDR y PSA en sangre a partir del 2º mes postoperatorio y luego con controles semestrales.

La media de seguimiento, si bien inferior a muchas otras series, fue de 29 meses, ya que nuestra experiencia más abultada la conseguimos durante los dos últimos años, en la medida que optamos por la cirugía radical sobre otras posibilidades terapéuticas.

En el análisis estadístico mediante curvas de Kaplan Meier (Gráfico 1) se evidenció que la progresión bioquímica ocurrió en un alto porcentaje de pacientes

(52%) en el primer año de seguimiento, tal vez debido a que nuestro concepto de progresión bioquímica se adapta a la posibilidad de detectar valores de PSA postoperatorios tan bajos como 0,001 ng/ml, llamados por algunos autores método ultrasensible.

De los 19 pacientes que presentaron progresión de su PSA, en 11 se sospechó progresión local de su enfermedad y se les indicó tratamiento: en 8 casos radioterapia por biopsia positiva de la lodge o por factores de mal pronóstico para recidiva local y en los 3 restantes se optó por el bloqueo androgénico luego del desarrollo de metástasis. En este sentido la gammagrafía ósea es muy sensible para detectar metástasis y confirmar entonces una enfermedad sistémica. No obstante, existen controversias en la sensibilidad del EDR por sí solo en la detección de la progresión local (5%), o si rutinariamente debe acompañarse de una biopsia de la anastomosis uretrovesical con o sin EDR positivo, ya que la posibilidad de diagnóstico de la recurrencia asciende a valores de entre 30% y 50%.⁶

Finalmente, al dividir nuestros pacientes en grupos de alto y bajo riesgo de progresión como lo hiciera Scardino, encontramos que sólo 2 de los 11 pacientes de bajo riesgo mostraron progresión de su PSA (18%) contra 5 de los 7 pacientes de alto riesgo (71%) ($p=0,04$) y ($RR=3,9$), lo que demuestra una vez más que existen grupos de pacientes que gozan de mejor pronóstico desde el momento del diagnóstico de la enfermedad.

CONCLUSIONES

1. El número de pacientes analizados impide hallar en algunas estimaciones diferencias estadísticamente significativas. No obstante esto, el valor predictivo y el riesgo relativo permiten sustentar nuestros resultados.
2. El dosaje del PSA con métodos ultrasensibles

COMENTARIO EDITORIAL

Agradezco a la Comisión Directiva la designación para el comentario de este trabajo. Los autores presentan un análisis retrospectivo de 59 pacientes a los que se les practicó una prostatectomía radical (PR) por vía retropubiana en 58 pacientes y una por vía perineal. Realizaron linfadenectomía de estadificación en 50 pacientes.

El seguimiento fue de 1 mes a 111 meses.

La estadificación de los pacientes se realizó con tomografía computada sólo en 24% de los pacientes y la cámara gamma ósea en 56 pacientes relatando que no las solicitaron en los restantes tres pacientes. El motivo

(0,001 ng/ml) detecta precozmente la progresión bioquímica de la enfermedad.

3. Una correcta selección de los pacientes, en especial el estadio clínico T1c, Gleason ≤ 6 y PSA ≤ 10 ng/ml, se asocia con un alto porcentaje de cáncer órgano confinado y menor probabilidad de progresión bioquímica.
4. La subestadificación en grado y estadio es frecuente.
5. El estadio patológico y los márgenes quirúrgicos positivos son los factores predictivos más poderosos de recaída bioquímica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, Walsh PC. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol.* 1993; 150 (1): 110-114.
2. Khan MA, Partin AW. Partin tables: past and present. 2003 *BJU international* 92, 7-11.
3. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Supervivencia a largo plazo sin recaída bioquímica y específica del carcinoma tras una prostatectomía retropúbica anatómica radical. 15 años de experiencia en el Johns Hopkins. *Urol Clin North Am* 3/2001, 593-603.
4. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients. *J Urol.* 2002; 167: 528-534.
5. *Campbell's Urology*, Eighth edition. Chap 89.
6. Neulander EZ, Soloway MS. Failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003 61: 30-36.
7. Prott FJ, Spitz J, Michaelis M, Niles B, Barth S, Kollermann M, Kleinschmidt K. Biochemical relapse of prostate cancer. Evidence after radical surgery. *Anticancer Res.* 2003; 23 (2A): 979-981.
8. Ohori M, Weeler TM, Kattan MW, Goto Y, Scardino PT. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 1995; 154: 1818-1824.

de la decisión fue que el antígeno prostático específico (PSA) fue menor de 10 ng-ml. De ser ésta la indicación solicitaron cámara gamma ósea de más en 31 pacientes. Quiero agregar que estoy de acuerdo en no solicitar este estudio en pacientes con estadio clínico T1c y Gleason favorable (bajo riesgo).

Se correlacionaron los datos obtenidos de estadificación con las tablas de Partin.

Los autores presentan un resultado de 68% de pacientes con enfermedad órgano confinada. La enfermedad ganglionar se manifestó en 2 pacientes de 50 a los que se les practicó linfadenectomía. Del análisis de la Tabla 2 estos dos pacientes se encontraban en estadio

T1c y T2a con Gleason 7 (13 + 4 y otro 4 + 3) y PSA menor de 10 en uno y mayor de 20 en otro.

También del análisis se presenta un paciente con pT0N0, dicho dato no es comentado en el trabajo. Supongo que puede ser uno de los siete pacientes que recibieron neoadyuvancia hormonal.

Del análisis de la Tabla 3 la serie publicada difiere con las tablas de Partin en la predicción de enfermedad confinada; no presentando diferencia estadística significativa en el análisis de penetración capsular, compromiso de vesículas seminales y compromiso ganglionar. En la actualidad las tablas de Partin¹ dividen el PSA en valores de 0-2,5; 2,5-4; 4,1-6; 6,1-10; mayor de 10 ng-ml.

Los resultados registrados en las Tablas 5 y 6 se correlacionan con los resultados publicados en la literatura con respecto a los factores de progresión de la enfermedad, los cuales son estadio clínico, PSA preoperatorio, estadio patológico. Como observaron los autores la invasión perineural que es una información común en el diagnóstico anatomopatológico no representa un factor pronóstico.

Muchos especialistas, clínicos y pacientes utilizan las tablas de Partin para una toma de decisión frente a la enfermedad.

Varios investigadores han validado estas tablas en diferentes cohortes de pacientes.² Otros sugieren la incorporación de la raza, información de la biopsia como la de número de cilindros comprometidos y porcentaje del compromiso de cada cilindro. También se agrega nivel educativo e ingreso económico.³

De acuerdo con los resultados del trabajo la presencia de Gleason 2-4 es muy limitada y debe ser interpretada con precaución, sobre todo en la biopsia por punción.⁴ En la actualidad la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) divide a los pacientes con cáncer de próstata en 4 grupos:

Bajo riesgo: T1-T2 Gleason 2-6, PSA menor de 10 ng-ml

Intermedio: T2b-T2c Gleason 7, PSA 10-20 ng-ml

Alto riesgo: T3a Gleason 8-10, PSA mayor de 20 ng-ml

Muy alto riesgo: T3b-T4 o cualquier T con N+

La incidencia de márgenes positivos luego de la prostatectomía radical es de 14 a 44% en series publicadas.⁵ La localización y el número de los mismos tiene pocos efectos en los resultados finales de sobrevida.

El registro nacional de cáncer de próstata (CAPSURE) analiza las tablas de Partin en 1.162 pacientes a los que se les realizó prostatectomía radical⁶, siendo sus resultados de predicción más bajos que en series de centros académicos.

Se han desarrollado otras tablas como las de Kattan para predicción de 5 años de sobrevida libre de enfermedad basadas en PSA al diagnóstico, score de Gleason

y estadio clínico.⁷ D'Amico y col. publicaron un artículo original sobre la velocidad de PSA y el riesgo de morir de cáncer de próstata después de prostatectomía radical. Concluyen que los hombres en los cuales el nivel de PSA se incrementó en más de 2 ng-ml durante el año anterior al diagnóstico de cáncer de próstata pueden tener un riesgo relativo alto de morir por cáncer de próstata, a pesar de realizarse la prostatectomía radical.⁸

Catalona y otros luego de analizar resultados de 1.850 prostatectomías radicales realizadas entre enero de 1988 y febrero de 2003, con diagnóstico patológico de enfermedad órgano confinada, concluyen que la medición del tumor en porcentaje en la pieza es un predictor independiente de recurrencia en estos pacientes.⁹

Quiero felicitar a los autores del trabajo la publicación del mismo; como ellos mismos describen en la discusión el seguimiento medio fue de 18,3 meses. El seguimiento de estos pacientes y la inclusión de nuevos permitirán un mejor análisis y la confirmación de las conclusiones.

DR. RICARDO NARDONE

Servicio de Urología del Hospital Británico

BIBLIOGRAFÍA

1. Partin, A. W. y col.: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*, 58: 843-848, 2001.
2. Blute, M. L. y col.: Validation of Partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. *J. Urol.*, 165, 1591-1595, 2000.
3. Grossfeld, G. D. y col.: Is ethnicity an independent predictor of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J. Urol.*, 168: 2510, 2002.
4. Epstein, J. I.: Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that not be made. *Am. J. Surg. Pathol.*, 24: 477-478, 2000.
5. Grossfeld, G. D. y col.: Impact of positive surgical margins on prostate cancer recurrence and the use of secondary cancer treatment: data from the CAPSURE database. *J. Urol.*, 163: 1171, 2000.
6. Penson, D. F. y col.: How well does the Partin nomogram predict pathological stage after radical prostatectomy in a community based population? Results of the CAPSURE. *J. Urol.*, 167: 1653, 2002.
7. Kattan, M. W. y col.: A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 90: 766, 1998.
8. D'Amico, A. V. y col.: Preoperative PSA Velocity and the Risk of Death from Prostate Cancer after Radical Prostatectomy. *N. Engl. J. Med.*, Vol. 351, 2 125-135, Julio 8, 2004.
9. Catalona, W. J. y col.: Percent carcinoma in prostatectomy specimen is associated with risk of recurrence after radical prostatectomy in patients with pathologically confined prostate cancer. *J. Urol.*, Vol., 172, 137-140 Julio 2004.