

## Impacto de los márgenes quirúrgicos positivos en pacientes post-prostatectomía radical

### Positive surgical margins impact in patients after radical prostatectomy

Dres. Guraiib Muhala, A.;  
Santomil, F. M.;  
Menéndez, N.;  
Varea, S.M.;  
Vázquez Avila, L.G.;  
Braschi, E.J.;  
Guagnini, M.\*;  
Zoppi, J.\*

**Introducción:** Debido a la relativa frecuencia de márgenes quirúrgicos positivos (MP) en las piezas de prostatectomías radicales, es importante para el urólogo entender la etiología e implicancias de estos hallazgos.

Se define como un MP a la presencia de tejido tumoral que llega hasta la superficie prostática pintada con "tinta china".

**Objetivo:** Mostrar el impacto de los MP en los pacientes sometidos a prostatectomía radical.

**Pacientes y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y comparativo, analizando los datos de 106 pacientes sometidos a prostatectomía radical entre mayo de 1994 y octubre del 2005. Los criterios de exclusión fueron estadios pT3c, pT4 y/o N1. Se evaluaron variables de estadificación clínica: *Gleason* y antígeno prostático específico (PSA) pretratamiento, tacto rectal y volumen prostático por ecografía transrectal; variables del estudio patológico: *Gleason* de la pieza y T patológico; y variables evolutivas: recaída bioquímica (punto de corte de PSA mayor de 0,04 ng/ml y 0,2 ng/ml).

**Resultados:** Fueron excluidos 18 pacientes; 22 pacientes presentaron MP (20,7%) y 66 márgenes negativos (MN) (62%). No hubo diferencias significativas en cuanto a las variables clínicas analizadas: PSA promedio 9,7 vs 11,16, *Gleason* pretratamiento <7 57% vs 45%, tacto positivo 48% vs 38%, volumen prostático por ecografía transrectal: 54,7 cc vs 50,6 cc, para el grupo de MP y MN respectivamente.

Al analizar las variables patológicas, no encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre los MP y los MN en cuanto a la recaída bioquímica: *Gleason* < 7 (MN 28 ptes. 42%, MP 5 ptes. 23%) vs *Gleason* > 7 (MN 37 ptes. 58%, MP 17 ptes. 77%) (p=0,1). Estadio patológico del tumor: pT2 (MN 56 ptes. 85%, MP 19 ptes. 86%) vs pT3a (MN 10 ptes.: 15%, MP 3 ptes. 14%). Al realizar el análisis de la recaída bioquímica encontramos que tomando el punto de corte 0,04 ng/ml para el grupo de MN habían recaído 19 ptes. (29%) vs 10 ptes. (45%) para el grupo de MP, mientras que si el punto de corte era 0,2 ng/ml los resultados fueron distintos: MN 10 ptes. (15%) vs MP 4 ptes. (18%).

**Conclusiones:** Sin bien no encontramos una diferencia en la recaída bioquímica estadísticamente significativa entre los márgenes positivos y los negativos, existe cierta tendencia en el análisis de los porcentajes.

Consideramos, como en el resto de las series publicadas, la necesidad de realizar estudios controlados prospectivos con una casuística mayor.

**PALABRAS CLAVE:** Márgenes quirúrgicos positivos; Prostatectomía radical; Recaída bioquímica.

**Introduction:** The relative frequent finding of positive surgical margins in specimens after radical prostatectomy, demand from the urologist full understanding of the etiology and possible consequences of this complication.

\* Servicio de Urología. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Privado de Comunidad. Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.  
Agradecimiento: Dr. Sergio E. Gonorazky (Consejero científico).

We define a positive margin as an extension of the tumor in the inked surface of the resected specimen.

**Purpose:** Analyze the possible consequences of positive surgical margins in patients after a radical prostatectomy.

**Methods and Patients:** A retrospective, descriptive and comparative study was undertaken, analyzing 106 patients after a radical prostatectomy from May 1994 to October 2005. The exclusion criteria were stages pT3c, pT4 and/or N1.

Clinic variables estadificación were evaluated: *Gleason* score and pretreatment PSA, digital rectal examination, prostatic volume by transrectal ecography. Pathological variables: pathologic T and *Gleason* score of the specimen and evolutive variables: biochemical progression (PSA cutoff over 0.04 ng/ml and 0.2 ng/ml).

**Results:** 18 patients were excluded. 22 patients showed positive surgical margins (PM) (20.7%) and 66 patients with negative surgical margins (NM) (62%).

There were no significant differences in the clinic values analyzed: average PSA 9.7 vs 11.16, pretreatment *Gleason* score <7 57% vs 45%, positive rectal examination 48% vs 38%, prostatic volume by transrectal ecography: 54.7 cc vs 50.6 cc for PM and NM group respectively.

No significant statistically differences in the pathological variables between PM and NM were found when we studied biochemical progress: *Gleason* score <7 (MN 28 pts 42%, PM 5 pts 23%) vs *Gleason* score > or = 7 (MN 37 pts 58%, PM 17 pts 77%) (p=0.1). Tumor pathologic stage: pT2 (NM 56 pts 85%, PM 19 pts 86%) vs pT3a (NM 10 pts 15%, MP 3 pts 14%).

Analyzing the biochemical progress we found that if the cutoff was 0.04 ng/ml in the MN group, there were 19 pts (29%) with progress vs 10 pts (45%) in the PM group. Whereas if the cutoff was 0.2 ng/ml the results were different: NM 10 pts (15%) vs PM 4 pts (18%).

**Conclusion:** Although, there was no significant statistically differences in the biochemical progression between PM and NM group, there is a certain tendency in the percentages analysis. In the future, prospective controlled studies in larger group of patients will be needed.

**KEY WORDS:** Positive surgical margins; Radical prostatectomy; Biochemical progress.

## INTRODUCCIÓN

Debido a la relativa frecuencia de márgenes positivos (MP) en las piezas de prostatectomías radicales, es importante para el urólogo interpretar la etiología e implicancias de estos hallazgos.

En 1993 *Epstein* demostró la correlación de los hallazgos patológicos con la progresión de la enfermedad en los pacientes sometidos a prostatectomía radical retropúbica, por adenocarcinoma.

La recurrencia del cáncer de próstata luego de la prostatectomía radical, se ve asociada con varios factores, incluyendo: PSA al diagnóstico, estadio patológico (extensión extracapsular, invasión de las vesículas seminales y ganglios pelvianos) y la presencia de MP en las piezas resecadas.

La presencia de MP es de 28% (6% - 46%) en las series publicadas.<sup>1</sup>

El objetivo de este trabajo es mostrar el impacto de los MP en los pacientes sometidos a prostatectomía radical por adenocarcinoma.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y comparativo entre mayo de 1994 a octubre del 2005; los datos se obtuvieron del análisis de la base de datos del Servicio y de las historias clínicas. En dicho período, 106 pacientes (ptes) fueron sometidos a prostatectomía radical (PR) por adenocarcinoma. El diagnóstico fue realizado mediante la biopsia prostática transrectal ecodirigida (ETR). Se excluyeron 18 ptes. Los criterios de exclusión fueron aquellos en los cuales la evaluación anatomopatológica informaba un estadio pT3c, T4 y/o N1. El análisis de los datos fue efectuado sobre un total de 88 ptes.

En 86 ptes (97,7%) se utilizó la vía retropúbica y en 2 ptes (2,3 %) se realizó como técnica la vía laparoscópica. La edad promedio fue de 65 años (49 - 75). En cuanto al riesgo quirúrgico: ASA 1: 4 ptes (4,5 %), ASA 2: 68 ptes (77,2 %), ASA 3: 13 ptes (14,7 %) y no constatado: 3 ptes (3,6 %). La mediana de seguimiento fue de 25 meses (8-47). Se utilizó la clasificación de

TNM del año 1997. El estudio anatomopatológico del espécimen se realizó mediante la inclusión total de la pieza quirúrgica. Se evaluaron variables de estadificación clínica: score de *Gleason* y *PSA* al diagnóstico, tacto rectal y volumen prostático por *ETR*; variables del estudio patológico: score de *Gleason* de la pieza y *TNM* patológico; y variables evolutivas: recaída bioquímica (punto de corte: con dos valores de *PSA* mayor de 0,04 ng/ml y por otro lado, dos valores de *PSA* mayor de 0,2 ng/ml) en relación con la presencia de márgenes positivos.

Para el análisis de los datos se utilizó el programa *ARCUS*: se confeccionaron curvas de *Kaplan-Meier* y se analizaron los datos mediante el empleo del *Chi cuadrado*. Se obtuvieron promedios, medianas y porcentajes.

## RESULTADOS

Dieciocho ptes. fueron excluidos: 15 presentaron un estadio pT3c, 2 un estadio pT4 y 1 paciente un estadio patológico pT2N1.

De los 88 pacientes incluidos, 22 (25%) presentaban MP en la pieza mientras que 66 (75%) mostraron márgenes quirúrgicos negativos (MN).

La mediana de los valores de *PSA* del grupo de MP fue de 7,64 (5-10) y el promedio de dichos valores fue de 11,16; mientras que para el grupo de MN fue de 7,72 (6-11) y 9,7 respectivamente (Tabla 1).

Diez pacientes (45%) del grupo de MP presentaban un score de *Gleason* en la biopsia < a 7 y 12 (55%) > o = a 7. En el grupo de MN, 38 pacientes (57%) presentaron un score de *Gleason* < a 7 y en 28 (43%) fue > o = a 7 (valor de  $p=0,52$ ) (Tabla 2).

	MN	MP
PSA mediana	7,72 (6-11)	7,64 (5-10)
PSA promedio	9,7	11,16

Tabla 1

	MN (n=66)	MP (n=22)
Score de <i>Gleason</i> < 7	38 (57%)	10 (45%)
Score de <i>Gleason</i> > o = 7	28 (42%)	12 (55%)

Tabla 2 ( $p=0,52$ )

Trece pacientes (62%) del grupo de MP presentaron un tacto rectal positivo y 8 (38%) un tacto rectal negativo. En el grupo de MN, 34 pacientes (52%) tuvieron un tacto rectal negativo y 31 (48%) un tacto rectal positivo ( $p=0,5$ ); hubo 2 casos donde no se constató el tacto rectal (Tabla 3).

	MN (n=65)*	MP (n=21)*
Tacto rectal s/p	34 (52%)	13 (62%)
Tacto rectal +: T2 o T3	31 (48%)	8 (38%)

Tabla 3 ( $p=0,5$ ). \*En un paciente de cada grupo no se constató el tacto rectal.

No hubo diferencias significativas entre el volumen prostático medido por *ETR* entre el grupo MP y MN; 50,6 cc y 54,7 cc respectivamente (Tabla 4).

Analizando las variables patológicas, encontramos que para el grupo de MP 5 ptes (23%) correspondían a un score de *Gleason* < que 7 y 17 (77%) correspondían a un score de *Gleason* > o = que 7. En el grupo de MN, 28 ptes. (42%) presentaron un score de *Gleason* < que 7 y 37 (58%) un score de *Gleason* > o = que 7 ( $p=0,1$ ) (Tabla 5).

Evaluando el estadio patológico comprobamos que en el grupo de MP, 19 ptes. (86%) correspondían a pT2 y 3 ptes. (14%) a pT3a; mientras que en el grupo de MN, 56 ptes. (85%) mostraron un estadio pT2 y en 10 ptes. (15%) se evidenció un estadio pT3a. (Tabla 6).

	MN (n=66)	MP (n=22)
Volumen prostático por ecografía transrectal	54,75 cc	50,6 cc

Tabla 4

Score de <i>Gleason</i>	MN (n=65)*	MP (n=22)
Score de <i>Gleason</i> patológico < que 7	28 (42%)	5 (23%)
Score de <i>Gleason</i> patológico > o = que 7	37 (58%)	17 (77%)

Tabla 5. \*En un caso del grupo de pacientes de MN no se constató el score de *Gleason* patológico.

Estadio patológico	MN (n=66)	MP (n=22)
pT2	56 (85%)	19 (86%)
pT3a	10 (15%)	3 (14%)

**Tabla 6 (p=1)**

Hubo una diferencia estadísticamente significativa al evaluar la presencia de infiltración capsular en los grupos de ptes. con MP y MN; 14 ptes. (64%) vs. 24 (36%) respectivamente (p=0,02). (Tabla 7)

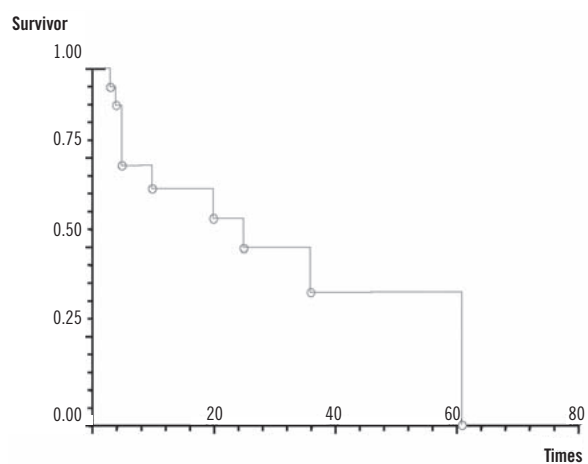
Infiltración capsular	MN (n=66)	MP (n=22)
Positiva	24 (36%)	14 (64%)
Negativa	42 (54%)	8 (36%)

**Tabla 7**

Variables evolutivas: tomando como punto de corte dos valores de PSA = o > a 0,04, 10 ptes. (45%) del grupo de MP sufrieron recaída bioquímica, por otro lado, tuvieron la misma evolución 19 ptes. (29%) del grupo MN (p=0,19). (Tabla 8)

Recaída bioquímica	MN (n=66)	MP (n=22)
Punto de corte: APE 0.04	19 (29%)	10 (45%)

**Tabla 8 (p=0,19)**



**Curva n°1: Recaída bioquímica en el grupo de MP.**

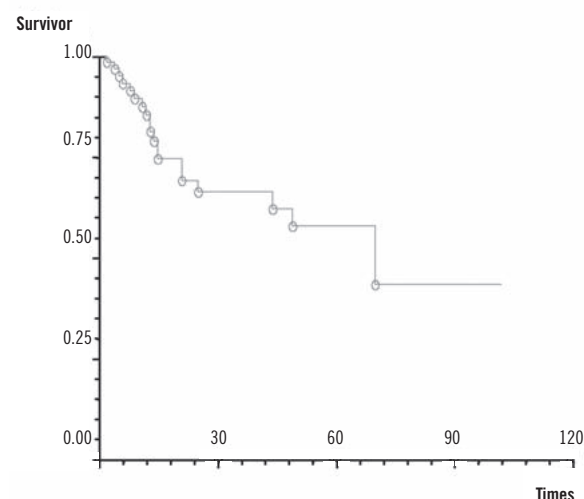
Al tomar dos valores de PSA = o > a 0,2 como punto de corte, 4 ptes. (18%) presentaron recaída bioquímica en el grupo de MP y lo hicieron 10 ptes. (15%) del grupo de MN (p=0.74) (Tabla 9).

Recaída bioquímica	MN (n=66)	MP (n=22)
Punto de corte: APE 0.2	10 (15%)	4 (18%)

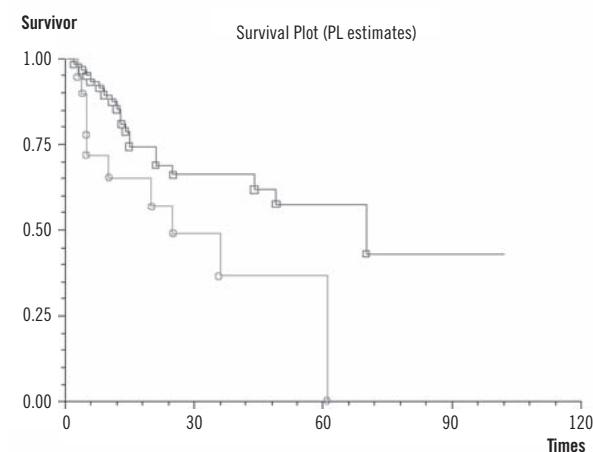
**Tabla 9 (0,74)**

El 41% de los márgenes positivos se localizó en el ápex prostático.

En el análisis de las curvas de Kaplan-Meier se observa que la recaída bioquímica en ambos grupos se presenta en los primeros 30 meses. (Curvas 1, 2 y 3)



**Curva n°2: Recaída bioquímica en el grupo MN.**



**Curva n°3: Comparación de la recaída bioquímica entre los grupos MN (azul) y MP (rojo).**

## DISCUSIÓN

La técnica quirúrgica depurada, el conocimiento de la anatomía regional, el estadio patológico y el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica son factores determinantes que influyen en la presencia de MP.

Existen varias definiciones de MP; Van den Ouden y col.<sup>2</sup> caracterizaron como MP a tumores ubicados en los últimos 5 mm de la pieza quirúrgica. Zietman y col.<sup>3</sup> consideraron como MP a los tumores ubicados a 1 mm o menos del margen quirúrgico.

Por otro lado, Epstein y col.<sup>4</sup> estimaron negativos a los márgenes "cercaños" (a menos de 0,1 mm pero que no llegan a la superficie marcada con tinta china).

Coincidimos con la mayoría de los autores en que la presencia MP está dada cuando el tumor llega hasta la superficie pintada con "tinta china" en la preparación histológica.

Con respecto al pronóstico de los pacientes con MP, Ohori y col.<sup>5</sup> refieren que los pacientes con MP iatrogénicos, permanecen libre de recurrencia tumoral a 5 años (artefactos?)

Epstein J. I; Walsh P; C. y col.<sup>6</sup> manifiestan que la presencia de MP no siempre se asocia con tumor residual. Van den Ouden<sup>7</sup> no evidenció riesgo de recurrencia con MP apicales (que es uno de los sitios más frecuentes). Paulson y col.<sup>8</sup> encontraron que el 86% de los pacientes con MP están libres de enfermedad a los 5 años. Esto no puede ser comparable con los resultados de nuestra serie, ya que la mediana de seguimiento de nuestros pacientes es de 25 meses.

Por otro lado, Partin y Khan<sup>9</sup> observaron que los MP incrementan los riesgos de progresión. Soloway y Jee<sup>10</sup> refieren que los MP incrementan las chances de progresión y disminuyen la sobrevida global. Scardino y col.<sup>11</sup> refieren que los pacientes con MP tienen un mayor riesgo de progresión de la enfermedad, aún en presencia de enfermedad extraprostática. Si bien, en nuestra serie, no obtuvimos resultados estadísticamente significativos, observamos que hay una tendencia de recaída bioquímica en los pacientes con MP, cuando analizamos los porcentajes.

Actualmente no existe consenso en el manejo de los pacientes con MP. Sería prudente una vigilancia estricta y eventualmente un tratamiento adyuvante. Dentro de las opciones terapéuticas figuran la radioterapia y el bloqueo androgénico completo (inmediato o tardío), pero ambos no lograron demostrar que mejoren las tasas de sobrevida<sup>12, 13, 14, 15, 16, 17, 18</sup>.

## CONCLUSIONES

Al relacionar la recaída bioquímica, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con MP y el grupo con MN, existiendo tendencia en el análisis de los porcentajes.

En nuestra serie, los hallazgos clínicos no fueron predictores de la aparición de MP.

En el análisis de las variables patológicas, el score de Gleason mayor o igual que 7 mostró también mayor tendencia a relacionarse con los MP.

Consideramos como en el resto de la bibliografía revisada, la necesidad de realizar estudios controlados prospectivos con una casuística mayor y con un seguimiento más prolongado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Epstein J.: Incidence and significance of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urol. Clin. North Am*, 23: 651. 1996.
2. Van Den Ouden, y col.: Positive margin after radical prostatectomy: correlation with local recurrence and distant progression. *Brit. J.Urol*; 72: 489.1993.
3. Zietman y col.: Adjuvant irradiation after radical prostatectomy for adenocarcinoma of prostate: analysis of freedom from PSA failure. *Urology*, 42: 292, 1993.
4. Epstein y col.: Do close but negative margins in radical prostatectomy specimens increase the risk of postoperative progression? *J. Urol.*, 157: 241, 1997.
5. Ohori y col.: Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J. Urol.*, 154: 1818, 1995.
6. Epstein, J.I., Walsh, P., C., y col.: Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy cancer. *Cancer*, 71: 3582, 1993.
7. Van den Ouden y col.: Positive margins after radical prostatectomy: correlation with local recurrence and distant progression. *Brit. J. Urol.*, 72: 489, 1993
8. Paulson y col.: Radical prostatectomy: anatomical predictors of success or failure. *J. Urol.*, 136: 1041, 1986.
9. Khan y Partin: Surgical margin status after radical prostatectomy. *BJU International* 95:281-284. 2005
10. M., S., Soloway y M. Jee: Incidence, Etiology, Location, Prevention and treatment of positive surgical margins after prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 160: 299-315, 1998
11. P., T. Scardino y col.: Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J. Urol* 174: 903-907. September 2005.
12. Campbell. Urología. 8ª Edición, 2004
13. *The Urologic Clinics of North América*, 2001
14. A., M. Khan y A., W. Partin: Surgical margin status after radical prostatectomy. *BJU International* 95: 281-284. 2005
15. R., A. Stephenson y col.: Biochemical failure in men following radical retropubic prostatectomy: impact of sur-

- gical margin status and location. *J Urol* 172: 129-132, 2004.
16. P., C. Walsh y col.: Isolated local recurrence is rare after radical prostatectomy in men with Gleason 7 prostate cancer and positive surgical margins: Therapeutic implications. *J Urol* 165: 864-866, 2001.
18. M., K. Terris y col.: Should a positive surgical margin following radical prostatectomy be pathological stage T2 or T3? Results from the search database. *J Urol* 169: 2142-2146. June 2003.
19. L., G. Vázquez Avila, F., M. Santomil, S. Varea, G. Alabino, P. Verdecchia: Prostatectomía radical. Análisis descriptivo de nuestra serie. Factores predictivos de progresión de la enfermedad. *Rev. Arg. de Urol*; 69: 159-167, 2004