

## Análisis de las piezas de prostatectomía radical de pacientes con cáncer de próstata considerado de bajo potencial maligno

### Analysis of radical prostatectomy specimens in patients with low malignant potential prostate cancer

Dres. Barusso G;  
Chernobilsky V;  
Savignano S;  
Borghi M;  
Becher E;  
Elsner B;  
Montes de Oca L.

**Introducción y Objetivos:** Se analizaron las piezas de prostatectomías radicales de pacientes considerados con enfermedad de bajo potencial maligno y se compararon las características pre y postoperatorias, para evaluar si se confirmaba en estas últimas el potencial de malignidad.

**Materiales y Métodos:** En el Centro de Urología se revisaron retrospectivamente 308 historias clínicas de pacientes que fueron sometidos a prostatectomía radical retropúbica con diagnóstico de cáncer de próstata localizado en el período entre octubre de 1996 y julio de 2007. Se seleccionaron 66 hombres entre 43 y 71 años (media=59,2). Todos cumplían criterios para ingresar a un programa de Vigilancia Activa por presentar estadio clínico T1a, score de *Gleason* menor o igual de 6, PSA menor o igual de 10 ng/ml, y hasta 2 tacos positivos en la biopsia, con menos del 50% del material afectado. Ninguno de estos pacientes recibió tratamiento neoadyuvante. Las variables analizadas fueron el estadio clínico, el score de *Gleason*, el PSA, el número de tacos en la biopsia y el estadio patológico.

**Resultados:** El estadio clínico predominante fue el T1c en el 68,2%, seguido por el T2a en el 30,3% y T1a en el 1,5%. Veintiocho pacientes presentaron un taco positivo en la biopsia, mientras que fueron 2 en los 38 restantes. El PSA inicial varió entre 1,2 y 10 ng/ml (media 6.128). En la pieza de prostatectomía, 62 pacientes presentaron márgenes negativos, sólo 1 ganglio positivo y un pT2a en 20 pacientes, pT2b en 40 y pT2c en 1. El resto presentó estadio pT3. La sumatoria de *Gleason* al momento del diagnóstico fue de 6 en 56 pacientes, de 5 en 6 pacientes, de 4 en 3 pacientes y de 3 en un paciente. Sin embargo, en la pieza de prostatectomía, el score encontrado fue de 4, 5, 6, 7 y 8 en 1, 2, 51, 10 y 2 pacientes, respectivamente.

**Conclusiones:** La Vigilancia Activa es una buena opción para el manejo de la enfermedad localizada y con bajo potencial de agresividad, teniendo en cuenta la correlación entre la estadificación clínica y la patológica. Sin embargo, el 28,8% de los casos (19/66) que cumplían criterios para ingresar a un programa de Vigilancia Activa en el prequirúrgico presentaron características más agresivas cuando se analizaron las piezas de prostatectomía.

**PALABRAS CLAVE:** Prostatectomía radical; Cáncer de próstata; Vigilancia activa.

**Introduction and Purpose:** Radical prostatectomies specimens of patients considered with low malignant potential disease were analyzed and compared with pre and post-operative characteristics, to confirm or dismiss the malignant potential.

**Materials and Methods:** At the "Centro de Urología" (CDU) we retrospectively reviewed 308 records of patients with newly diagnosed localized prostate cancer who had a retropubic radical prostatectomy between October 1996 and July 2007. 66 men with a median age of 59.2 were selected. They

all had criteria for Active Surveillance, which were: clinical stage T1a, Gleason score 6 or less, PSA 10 ng/ml or less, and up to 2 pieces positives for cancer in TRUS guided biopsy, with less of 50% of the material affected. None of this patients had received previous hormonal treatment. We analyzed clinical stage, *Gleason* score, PSA, biopsy and histopathological stage.

**Results:** T1c was the predominant clinical stage (68.2%), followed by T2a (30.3%) and T1a (1.5%). 28 patients presented only 1 positive piece in biopsy, whereas 38 patients had 2 positive pieces. Median initial PSA was 6.12 ng/ml (1.2 – 10). 62 subjects had negative margins in prostatectomy specimen, just 1 had a positive lymph node and 20 patients with histopathological stage pT2a, 40 with pT2b and only 1 pT2c. The five remaining patients had a pT3. *Gleason* score at biopsy was 6, 5, 4 and 3 in 56, 6, 3 and 1 respectively, however in the prostatectomy specimens the score was 4, 5, 6, 7 and 8 in 1, 2, 51, 10 and 2 patients respectively.

**Conclusions:** Active Surveillance is a valid option in the treatment of clinically localized low grade malignant potential prostate cancer considering the correlation between clinical and pathological staging. Nevertheless, 28.8% patients who were candidates for this choice had more aggressive disease when radical prostatectomy specimens were analyzed.

**KEY WORDS:** Radical prostatectomy; Prostate cancer; Active surveillance.

## INTRODUCCIÓN

A partir de la detección temprana en cáncer de próstata, la enfermedad es diagnosticada en pacientes cada vez más jóvenes, y con características menos agresivas, siendo más frecuente en estadios localizados. En diversos estudios se ha cuestionado la agresividad y por consiguiente el tipo de tratamiento para estos pacientes, teniendo en cuenta una serie de parámetros al momento del diagnóstico. En el presente trabajo se analizará la pieza de prostatectomía radical de pacientes considerados con enfermedad de bajo potencial maligno candidatos a Vigilancia Activa (VA) y se compararán las características pre y postoperatorias.

## MATERIALES Y MÉTODOS

En el Centro de Urología se analizaron retrospectivamente 308 historias clínicas de pacientes que fueron sometidos a prostatectomía radical retropúbica con diagnóstico de cáncer de próstata localizado en el período comprendido entre octubre de 1996 y julio de 2007. De ellos, se seleccionaron 66 hombres entre 43 y 71 años (media=59,2 DE=6,4). Todos ellos cumplían criterios para ingresar a un programa de Vigilancia Activa (VA) por presentar estadio clínico T1a, T1b, T1c o T2a, score de *Gleason* menor o igual de 6, Antígeno Prostático Específico (PSA) menor o igual de 10 ng/ml, y hasta 2 tacos positivos en la biopsia, con menos del 50% del material afectado. Ninguno de estos pacientes recibió tratamiento neoadyuvante. Las variables analizadas fueron el estadio clínico, el *Gleason* pre y

postoperatorio, el PSA pre y postoperatorio, el número de tacos en la biopsia y el estadio patológico. Se realizó un análisis descriptivo de las variables mencionadas con las siguientes comparaciones: *Gleason* Pre vs Postoperatorio (\*Prueba de los Signos); PSA Preoperatorio, sujetos con Anatomía Patológica (+) vs (-) (\*Prueba t de Student para muestras independientes); Estadio Clínico, sujetos con Anatomía Patológica (+) vs (-) (\*Prueba de Chi cuadrado); Edad, sujetos con Anatomía Patológica (+) vs (-) (\*Prueba de Mann-Whitney).

(\*) Prueba estadística aplicada en cada comparación.

Se consideró un valor significativo a una  $p \leq 0,05$ .

## RESULTADOS

El estadio clínico predominante fue el T1c en 45 pacientes (68,2%), seguido por el T2a en 20 pacientes (30,3%) y T1a en un paciente (1,5%). En la *Tabla 1* se puede ver una distribución del estadio clínico. Veintiocho pacientes presentaron un taco positivo en la biopsia, mientras que fueron 2 en los 38 restantes. En la *Tabla 2* se observa el número de biopsias positivas, mientras que la *Tabla 3* muestra el número de tacos totales por paciente. En 44 pacientes se tomaron 12 o más muestras. El PSA inicial varió entre 1,2 y 10 ng/ml (media 6,128; DE 1,7705). En la pieza de prostatectomía, 62 pacientes presentaron márgenes negativos (93,9%) y sólo 1 ganglio positivo (1,5%).

En cuanto al estadio patológico, se presentó un pT2a en 20 pacientes (30,3%) y pT2b en 41 (62,1%). El resto presentó estadio pT3 (4 pT3a y un pT3b), consi-

	Frecuencia	Porcentaje
T1a	1	1,5
T1c	45	68,2
T2a	20	30,3
<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>100,0</b>

Tabla 1. Distribución del estadio clínico.

Tacos (+)	Frecuencia	Porcentaje
1	28	42,4
2	38	57,6
<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>100,0</b>

Tabla 2. Tacos positivos.

Tacos	Frecuencia	Porcentaje
6	20	30,3
10	2	3,0
12	28	42,4
14	1	1,5
16	12	18,2
18	3	4,5
<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>100,0</b>

Tabla 3. Tacos totales por paciente.

derándose la enfermedad como no localizada. Su distribución se muestra en la Tabla 4. La sumatoria de Gleason al momento del diagnóstico fue de 6 en 56 pacientes (84,8%), de 5 en 6 pacientes (9,1%), de 4 en 3 pacientes (4,5%) y de 3 en un paciente (1,5%). Sin embargo, en la pieza de prostatectomía, el score encontrado fue de 4, 5, 6, 7 y 8 en 1 (1,5%), 2 (3%), 51 (77,3%), 10 (15,2%) y 2 (3%) pacientes respectivamente. En las Tablas 5 y 6 se puede ver la distribución del score de Gleason y en la Tabla 7 la diferencia entre el Gleason pre y postoperatorio, observándose diferencias estadísticamente significativas al tener en cuenta este parámetro ( $p < 0,001$ ). No

se vieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al PSA con respecto a pacientes candidatos a vigilancia activa y a los que no lo hubiesen sido luego de la prostatectomía ( $p=0,597$ ), al igual que respecto de la edad ( $p=0,185$ ) y al estadio clínico ( $p=0,886$ ). Según la técnica, se preservó el paquete neurovascular de forma bilateral en 45 pacientes, y en uno de forma unilateral, no encontrándose diferencias significativas entre éstos y en los que no se realizó la preservación.

	Frecuencia	Porcentaje
pT2a	20	30,3
pT2b	41	62,1
pT3a	4	6,1
pT3b	1	1,5
<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>100,0</b>

Tabla 4. Distribución de estadio patológico.

Gleason	Frecuencia	Porcentaje
3	1	1,5
4	3	4,5
5	6	9,1
6	56	84,8
<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>100,0</b>

Tabla 5. Gleason preoperatorio.

Gleason	Frecuencia	Porcentaje
4	1	1,5
5	2	3,0
6	51	77,3
7	10	15,2
8	2	3,0
<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>100,0</b>

Tabla 6. Gleason postoperatorio.

Pre-post	Frecuencia	Porcentaje
0	49	74,2
1	12	18,2
2	3	4,5
3	1	1,5
4	1	1,5
<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>100,0</b>

**Tabla 7.** La columna de la izquierda marca la diferencia entre Gleason post – Gleason pre.

### Prueba de los Signos; $p < 0,001$

De esta manera, según los resultados de Anatomía Patológica, se encontraban de acuerdo con nuestros criterios, 47 pacientes (71,2%) en condiciones de ingresar en vigilancia activa, donde la enfermedad mantenía los parámetros necesarios luego de la prostatectomía (Tabla 8).

	Frecuencia	Porcentaje
No V.A.	19	28,8
V.A.	47	71,2
<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>100,0</b>

**Tabla 8.** Casos en Condición de ingresar a VA según resultado de Anatomía Patológica.

## DISCUSIÓN

Existe un debate considerable acerca del sobrediagnóstico del cáncer de próstata basado en la detección temprana mediante los valores de PSA<sup>1</sup>. Algunos proponen la vigilancia activa como una opción válida, intentando evitar el sobretratamiento en hombres con enfermedad de bajo potencial maligno<sup>1, 2</sup>, en los que por otra parte no es claro si aquél los beneficiaría. Diversos trabajos han intentado saber más específicamente el volumen tumoral de acuerdo con datos en la biopsia<sup>3, 4</sup>, así como ecuaciones que asocian el volumen prostático a la cantidad de tomas en la muestra<sup>5</sup>. Lo que sí es claro es que el volumen tumoral es directamente proporcional con la cantidad de tacos positivos en la biopsia<sup>6</sup>, lo cual es uno de los parámetros a tener en cuenta a la hora de considerar a un paciente candi-

dato a la vigilancia activa. Los carcinomas detectados incidentalmente en las autopsias tienen un volumen promedio de 0,04 cc<sup>7</sup> mientras que los detectados por aumentos en el PSA (T1c) son de 2 cc<sup>8, 9</sup>. Al igual que en el presente trabajo, Kikuchi y col demostraron que el volumen tumoral no es un factor predictivo independiente, sino que debe ser asociado con el score de Gleason y con el estadio patológico<sup>11</sup>. Distintas proteínas están siendo estudiadas para determinar si son útiles en predecir el grado de agresividad de la enfermedad<sup>10</sup>. Debe tenerse en cuenta que la vigilancia activa comprende controles más estrictos, como aumento en la frecuencia de la realización de tactos rectales, como biopsias transrectales de próstata anuales. Por lo visto en nuestra serie, el factor estadísticamente significativo independiente es el score de Gleason, y su diferencia pre y postoperatoria. Obviamente deben asociarse otra serie de factores, de los cuales creemos que los más importantes son el estadio patológico y la cantidad de tacos positivos en la biopsia, ya que no son candidatos a vigilancia activa pacientes con más de dos tacos, o el 50% o más de una sola muestra.

## CONCLUSIONES

La Vigilancia Activa es una buena opción para el manejo de la enfermedad localizada y con bajo potencial de agresividad, teniendo en cuenta la correlación entre la estadificación clínica y la patológica. El problema radica en la selección de los pacientes que son candidatos a ella. El 28,8% de los casos (19/66) que cumplían criterios para ingresar a un programa de Vigilancia Activa en el prequirúrgico presentaron anatomía patológica postquirúrgica que descartaba estos criterios. En la comparación entre los casos que presentaron y los que no presentaron condiciones posquirúrgicas para Vigilancia Activa no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el Estadio Clínico, en la Edad ni en el PSA Prequirúrgico. Se observó un aumento estadísticamente significativo del Gleason en el Posquirúrgico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Griffin C, Yu X, Loeb S, Desireddi V, Han M, Graif T, Catalona W: "Pathological Features After Radical Prostatectomy in Potential Candidates for Active Monitoring". *J Urol* sep 2007. 178: 860-863.
2. Klotz L: Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2006; 24: 46.
3. Cupp M, Bostwick D, Myers R, Oesterling J: "The volume of prostate cancer in the biopsy specimen cannot reliably predict the quantity of cancer in the radical pros-

- tatectomy specimen on an individual basis". *J Urol* 1995. 153: 1543-1548.
4. Lung W, Stamey T: "Calculating prostate cancer volume preoperatively: the D'amico equation and some other observations". *J Urol* 1998. 159: 1998-2003.
  5. Serfling R, Shulman M, Thompson G, Xiao Z, Benaim E: "Quantifying the impact of prostate volumes, number of biopsy cores and 5 $\alpha$ -reductase inhibitor therapy on the probability of prostate cancer detection using mathematical modeling". *J Urol* 2007. 177: 2352-2356.
  6. Ochiai A, Troncoso P, Chen M, Lloreta J, Babaian R: "The relationship between tumor volume and the number of positive cores in men undergoing multisite extended biopsy: implication for expectant management". *J Urol* 2005. 174: 2164-2168.
  7. Gary D. Steinberg, Gregory T. Bales y Charles B. Brendler: "An analysis of watchful waiting for clinically localized prostate cancer". *J Urol* 1998. 159: 1431-1436.
  8. Oesterling, J. E., Suman, V. J., Zincke, H. y Bostwick, D. G.: "PSA-detected (clinical stage T1c or B0) prostate cancer. Pathologically significant tumors". *Urol. Clin. N. Amer.*, 20: 687, 1993.
  9. Ohori, M., Wheeler, T. M., D., J. K., Stamey, T. A. y Scardino, P. T.: "The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostics tests". *J Urol.*, 162: 1714, 1994.
  10. Nam R, Reeves J, Toi A, Dulude H, Trachtenberg J, Emami M y col: "A Novel Serum Marker, Total Prostate Secretory Protein of 94 Amino Acids, Improves Prostate Cancer Detection and Helps Identify High Grade Cancers at Diagnosis". *J Urol* 2006. 175: 1291-1297.
  11. Eiji Kikuchi, Peter T. Scardino, Thomas M. Wheeler, Kevin M. Slawin y Makoto Ohori: "Is tumor volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer?". *J Urol* 2004. 172: 508-511.