

Prostatectomía radical en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo: resultados oncológicos y funcionales

Radical Prostatectomy for High Risk Prostate Cancer: Oncologic and Functional Outcomes

Jorge H. Jaunarena, David Chávez Ramos, Diego F. Belisle, Ignacio Tobía González, Pablo Martínez, Oscar Damia, Wenceslao Villamil, Carlos Giudice

Servicio de Urología, Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA, Argentina.

Objetivos: El 15% de los pacientes con cáncer de próstata presenta enfermedad de alto riesgo según los criterios de D'Amico. Existe controversia respecto del tratamiento de elección para este grupo de pacientes. El objetivo de este trabajo es analizar los resultados oncológicos y funcionales del tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata de alto riesgo. Además, analizar qué factores predicen la recaída bioquímica (RBq) en nuestra población.

Materiales y método: Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva. Entre 2005 y 2013 se efectuaron en nuestro centro 1077 prostatectomías radicales. De éstas, se incluyó a 133 pacientes (12%) con cáncer de próstata de alto riesgo. Los controles oncológicos se realizaron a través de la medición de antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen*, PSA). Se evaluó la continencia por medio del uso de paños y la potencia con cuestionarios de función sexual.

Resultados: La media de edad fue de 61 años. El seguimiento promedio fue de 40 meses. La sobrevida estimada libre de RBq a 5 años fue del 41,5% (intervalo de confianza [IC] 95%: 29,2-54,9). La sobrevida global fue del 96%. Al año de seguimiento, el 82% de los pacientes presentaba continencia normal. A los 2 años de seguimiento, el 25% presentaba potencia normal. En el análisis univariado, el PSA mayor a 20 ng/ml, pT3b, pT4 y el puntaje de Gleason (de la pieza quirúrgica) de 9 fueron predictores de RBq. En el análisis multivariado, el PSA y el estadio pT4 resultaron predictores significativos de RBq: *hazard ratio* [HR] de 1,92 y 2,03; respectivamente ($p=0,02$). Además, la presencia de los tres factores juntos significó un HR de 4,88 para RBq.

Conclusiones: El tratamiento quirúrgico como primer paso terapéutico del cáncer de próstata de alto riesgo permite obtener una buena sobrevida global, como así también un buen control bioquímico de la enfermedad. La continencia de orina fue satisfactoria y la recuperación de la función sexual fue baja, como es esperable en pacientes de alto riesgo. El PSA, el puntaje de Gleason combinado 9 y los estadios pT3b y pT4 fueron predictores de RBq en nuestra población.

PALABRAS CLAVE: Prostatectomía radical, alto riesgo, recaída bioquímica, resultados oncológicos, resultados funcionales.

Objectives: According to D'Amico's criteria 15% of patients with prostate cancer have high-risk disease. Controversy exists regarding which is the best treatment for these patients. The aim of this paper is to analyze the oncologic and functional outcomes of radical prostatectomy in patients with high-risk prostate cancer. In addition, we assess what factors predict biochemical recurrence (BCR) in our population.

Materials and methods: We did a retrospective cohort study and found that 1077 radical prostatectomies were performed between January 2005 and July 2013. 133 patients (12%) had high-risk disease and were included in this study. Oncologic outcomes were measured with prostate-specific antigen (PSA) control. Functional outcomes were estimated using daily pad count for urinary incontinence and questionnaires for sexual function.

Results: The average age was 61 years old. Most patients (77%) had one high risk criteria. The most frequent criterion was a Gleason score of 8 or higher. The average follow-up was 40 months. The estimated 5 year BCR free survival rate was 41.5% (confidence interval [CI] 95%: 29.2-54.9). Overall survival rate was 96%. At 1 year follow-up, 82% of patients had normal continence. At 2 years follow-up, 25% had normal potency. According to the univariate analysis, PSA >20 ng/ml, pT3b, pT4 and pathological Gleason were BCR predictors. According to the multivariate analysis, PSA, surgical Gleason and pT significantly predicted BCR: hazard ratio (HR) of 1.92 and 2.03, respectively ($p=0.02$). Also, the presence of all three factors together meant a 4.88 HR for BCR.

Conclusion: Radical prostatectomy as the first therapeutic step for high risk prostate cancer has good overall survival and biochemical control of the disease. Urinary continence recovery was satisfactory but most patients did not recover sexual function, as expected for high-risk disease cases. PSA, Gleason score of 9 and pT3b and pT4 predicted BCR in our population.

KEY WORDS: Radical Prostatectomy, High Risk, Biochemical Relapse, Oncologic Outcomes, Functional Outcomes.

Recibido en diciembre de 2015 - Aceptado en enero de 2016
Conflictos de interés: ninguno

Received on December 2015 - Accepted on January 2016
Conflicts of interest: none

Correspondencia

Email: jorge.jaunarena@hospitalitaliano.org.ar

INTRODUCCIÓN/OBJETIVOS

El cáncer de próstata es la neoplasia no dermatológica más frecuente en hombres¹. Su tratamiento constituye un desafío para el urólogo debido a la heterogeneidad de la enfermedad. Ésta puede ser indolente en algunos casos y letal en otros.

La clasificación de D'Amico y colaboradores² es un recurso útil, ya que permite estimar el riesgo oncológico que presenta el paciente. Se divide a la enfermedad en riesgo bajo, intermedio y alto. Si bien estos tres estratos plantean desafíos en cuanto a la terapéutica, el alto riesgo es el que presenta la mayor dificultad, debido a que estos pacientes tienen mayores índices de recaída bioquímica (RBq) y progresión de la enfermedad, según consta en la literatura³. Trabajos recientes indican que del 15% al 35% de los pacientes con cáncer de próstata presentan enfermedad de alto riesgo^{4,5}. Ésta se ha definido de diferentes formas en distintos consensos. Nosotros hemos adoptado la definición de la Asociación Europea de Urología (*European Association of Urology*, EAU)⁶, que implica la presencia de uno o más de los siguientes criterios: antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen*, PSA) ≥ 20 ng/ml, puntaje de Gleason combinado de la biopsia ≥ 8 y estadio clínico (definido por el tacto rectal [TR]) $\geq cT3$.

En la mayoría de los casos el tratamiento del cáncer de próstata de alto riesgo es multimodal, aunque hay controversia en cuanto al abordaje inicial. Históricamente, se ha rechazado la prostatectomía radical (PR) por considerar que los índices de RBq y de progresión de la enfermedad eran significativamente mayores que en el riesgo bajo e intermedio. Hoy en día, hasta un 40% de los pacientes en Estados Unidos inicia directamente hormonoterapia (HT)⁴, desestimando la posibilidad de curación. Otros optan por radioterapia (RT) más HT. Sin embargo, en los últimos 5 años ha surgido una nueva tendencia de operar a estos pacientes.

Los argumentos a favor de la cirugía se basan en lograr un mejor control local de la enfermedad, que disminuye la morbilidad en estadios avanzados. Por otra parte, la cirugía permite el análisis patológico de toda la glándula, con lo que se obtiene una estadificación más precisa. Está descrita la subestadificación y sobreestadificación de la biopsia en el 38% y el 9% de los casos, respectivamente⁷, lo que no ocurre con la anatomía patológica de la pieza completa⁸.

Además, informes recientes muestran una disminución de la mortalidad por cáncer y un menor porcentaje de metástasis en los pacientes operados^{9,10}, en comparación con los pacientes que reciben RT. Incluso se ha postulado que el objetivo de la PR en el cáncer de próstata de alto riesgo no es la sobrevida libre de recaída bioquímica (SLRB), sino la sobrevida cáncer específica (SCE), en la cual la PR ha obtenido muy buenos resultados¹¹.

Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es analizar los resultados oncológicos y funcionales del tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata de alto riesgo. Además, analizaremos qué factores predicen la RBq en nuestra población.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva. Se tomaron todos los datos de la historia clínica electrónica del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA). Se incluyó a aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata de alto riesgo según los criterios que señalamos en la introducción, que fueron sometidos a PR como primera medida terapéutica. Se excluyó a aquellos pacientes que presentaran metástasis según la estadificación preoperatoria con centellograma óseo corporal total y tomografía de abdomen y pelvis con contraste endovenoso.

Las variables preoperatorias analizadas fueron la edad al momento de la cirugía, el PSA de inicio, el TR y el puntaje de Gleason de la biopsia. Las variables posoperatorias fueron el puntaje de Gleason patológico, pT, pN, los márgenes quirúrgicos, la necesidad de RT adyuvante, RBq y el óbito del paciente.

La RT adyuvante se indicó en los casos con márgenes quirúrgicos positivos o pT3b o pT4, o pN positivo, según el criterio de adyuvancia. Se definió como RBq al valor de PSA mayor a 0,2 ng/ml en el seguimiento, según las Guías de la EUA publicadas en 2014¹².

Se llevó a cabo un control clínico con medición del PSA de forma trimestral durante los primeros 2 años y, luego, de manera semestral. En cada control clínico se interrogó al paciente acerca de la continencia de orina y la potencia sexual. Se registró el número de paños diarios utilizados por aquellos pacientes con incontinencia al año de la cirugía. En cuanto a la potencia sexual, se interrogó a los pacientes acerca de su capacidad de penetrar durante el

coito, ya sea de manera espontánea o con el apoyo de inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (phosphodiesterase type 5 inhibitors, IPDE5).

Para el análisis estadístico, las variables cuantitativas con distribución normal se expresan como su media y desvío estándar (DE); en caso contrario, se expresan como su mediana y rango (r). Las variables categóricas se expresan como su valor absoluto y porcentaje. Para estimación de tiempos de sobrevida se utiliza el método de Kaplan-Meier, con su intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Para el análisis univariado y multivariado se emplea regresión de Cox con expresión de hazard ratio (HR) y su IC 95%. En el análisis multivariado se introducen las variables significativas obtenidas en el univariado o de interés biológico. Tanto en el análisis univariado como en el multivariado se considera significativo un valor de p menor a 0,05 o un HR cuyo IC 95% no incluya al 1. El software utilizado fue el SPSS 23.0®.

RESULTADOS

Los datos demográficos se muestran en la Tabla 1.

	n	%
Población	133	100,0
Edad		
Mediana	61	
Rango	39,76	
Criterios de alto riesgo		
1	104	78,0
2	26	20,0
3	3	2,0
Criterios preoperatorios		
PSA >20	29	21,8
Gleason combinado >= 8	117	87,0
cT3omayor	21	15,8
Criterios postoperatorios		
Gleason combinado >= 8	107	80,0
cT3omayor	91	68,0
PSA de inicio		
Media	14,37	
DE	11,39	
Abordaje		
PR robótica	81	60,0
PR retropública	28	21,0
PR laparoscópica	21	19,0
RT adyuvante	38	28,6

Tabla 1. Datos demográficos

Entre enero de 2005 y julio de 2013 se realizaron en el HIBA 1.077 PR. Ciento treinta y tres PR (12%) fueron efectuadas en pacientes con cáncer de próstata de alto

riesgo, que constituyeron la población en estudio. A la mayoría de los pacientes (60%) se le realizó abordaje robótico (PRdV).

La mediana de edad fue de 61 años (rango 39-76). La mayoría de los pacientes presentaron un criterio de alto riesgo (78%). Veintiséis pacientes presentaron 2 criterios (20%) y 3 pacientes presentaron 3 criterios (2%). El criterio más frecuente fue el puntaje de Gleason combinado ≥ 8 (79,7%).

La media de seguimiento fue de 40 meses (DE 25). El índice global de RBq fue del 49,6% (n=66). La SLRB al año fue del 68%. La SLRB estimada a 5 años fue del 41,5% (IC 95%: 29,2-54,9) (Figura 1). La sobrevida global fue del 96%.

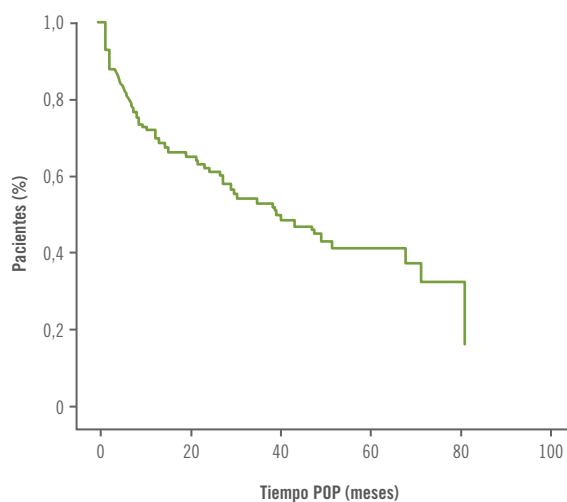


Figura 1. Recaída bioquímica

Al año de seguimiento, el 82% de los pacientes presentaba continencia normal. Del 18% restante, la mayoría (15 pacientes) requería el uso de un paño diario. Es decir que sólo un 6% de la población presentó una incontinencia mayor a un paño al año de la cirugía, de los cuales 5 pacientes requirieron de 2 a 4 paños y 3 pacientes presentaron incontinencia continua con la necesidad de un procedimiento quirúrgico anti-incontinencia. Con respecto a la potencia sexual, a los 2 años de seguimiento promedio, el 25% logró una erección suficiente para penetrar, mientras que el 75% se encontraba impotente.

Los datos del análisis univariado y multivariado se muestran en la Tabla 2. Encontramos diferencias entre los criterios preoperatorios y posoperatorios de alto riesgo: con respecto al puntaje de Gleason, un 80% fue

≥8 en la pieza quirúrgica, versus el 87% en la biopsia ≥8. Por otra parte, un 68% de los pacientes presentó un estadio pT3a o superior en la pieza quirúrgica versus un 15,8% en el TR preoperatorio.

	Univariado		Multivariado	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
PSA > 20	1,02 (1,01-1,04)	<0,05	1,92 (1,11-3,33)	<0,05
Estadio patológico pT (Ref. pT2)				
pT3a	1,41 (0,73-2,71)	0,27	1,29 (0,62-2,64)	0,46
pT3b	2,75 (1,44-5,28)	<0,01	1,98 (1,01-1,04)	<0,05
pT4	7,36 (2,11-25,66)	<0,01	10,18 (2,71-38,21)	<0,01
Gleason quirúrgico (Ref. Gleason 7)				
Gleason 8	1,17 (0,56-2,44)	0,81	1,46 (0,63-3,34)	0,45
Gleason 9	2,28 (1,13-4,59)	<0,05	2,19 (1,01-5,01)	<0,05
Margen quirúrgico +	1,54 (0,94-2,53)	0,11	—	—
Radioterapia adyuvante	0,81 (0,46-1,39)	0,42	—	—
N.º de factores (Ref. 1 factor)	ref.			
2 factores altos	1,34 (0,74-2,41)	0,29	—	—
3 factores altos	1,86 (0,57-5,99)	0,77	—	—

Tabla 2. Análisis univariado y multivariado

En el análisis univariado, los predictores de RBq fueron el PSA de inicio, los estadios patológicos pT3b y pT4, y el puntaje de Gleason combinado 9 (posquirúrgico). El estadio clínico por TR y el puntaje de Gleason combinado de la biopsia no demostraron ser factores predictores de RBq. En el análisis multivariado para PSA, el puntaje de Gleason quirúrgico y pT, el PSA, el puntaje de Gleason combinado 9 (posquirúrgico) y los estadios pT3b y pT4 resultaron ser predictores significativos de RBq. La presencia de 3 factores posoperatorios de alto riesgo significó un HR de 4,88 para RBq (IC 95%: 1,72-13,85).

DISCUSIÓN

En nuestra serie de 133 pacientes con una mediana de seguimiento de 40 meses, la supervivencia global fue del 96% y la RBq de cerca del 50%. No encontramos predictores significativos de mortalidad, probablemente debido al número bajo de muertes. El análisis univariado desestimó el TR como predictor de RBq, como así también el puntaje de Gleason de la biopsia, por lo que utilizamos el pT y el puntaje de Gleason posquirúrgico como criterios pronósticos. Utilizando estos últimos, el análisis multivariado relacionó los 3 componentes de

la clasificación de D'Amico con un aumento del riesgo de RBq.

En relación con el número de factores de riesgo, Spahn y colaboradores⁵ comunican mayor agresividad de la enfermedad en los pacientes con 3 factores altos. Nosotros no encontramos una diferencia significativa entre presentar 1, 2 ó 3 factores de riesgo preoperatorios. Esto probablemente se explica debido a que la mayoría de nuestros pacientes presentaron un solo factor de alto riesgo en el preoperatorio. Sin embargo, al tomar los criterios posoperatorios, la suma de los 3 significó un aumento en el riesgo de RBq. Esto probablemente se deba a que, como mencionamos en la introducción, la anatomía patológica de la pieza completa permite una mejor estadificación de la enfermedad.

Por otra parte, encontramos dos estudios similares al nuestro en cuanto a que el puntaje de Gleason combinado ≥8 constituyó el principal factor de riesgo de la población estudiada.

Egger y colaboradores¹³ comunican una mortalidad cáncer específica a 15 años del 22% al 37% para los pacientes con puntaje Gleason mayor a 8 sometidos a PR. Los autores hacen hincapié en la supervivencia y no en la RBq, ya esta última resultó elevada, como cabe esperar en la enfermedad de alto riesgo. Además, remarcan que la invasión de las vesículas seminales (pT3b) y el puntaje de Gleason combinado mayor a 8 fueron predictores independientes de mortalidad cáncer específica. Estos resultados fueron similares a los nuestros, aunque nosotros no encontramos significancia estadística para el grupo de puntaje de Gleason combinado 8.

Tras 7 años de seguimiento, Boorjian y colaboradores¹⁴ comunican una SLRB del 37% al 45% y una SCE del 89% al 91%, en una cohorte de 584 pacientes prostatectomizados con puntaje de Gleason combinado de 8 a 10. Estos resultados oncológicos en una cohorte de mayor tamaño y con mayor seguimiento son muy similares a los nuestros.

Podemos inferir por estos resultados que el grupo de pacientes de alto riesgo sometidos a PR tiene una alta probabilidad de RBq, aunque eso no se traduce en un aumento importante en la mortalidad cáncer específica. Obviamente, esto no sería posible sin terapias complementarias a la cirugía inicial, es decir, ofreciendo un tratamiento multimodal^{18,15,16}. Éste tiene a la PR

como primer eslabón, pero que no descarta la necesidad de RT u HT posterior.

Cabe destacar que no encontramos una diferencia significativa entre efectuar o no RT adyuvante. Chang y colaboradores¹¹ realizan una minuciosa revisión, en la que comunican 3 ensayos clínicos randomizados con pacientes con pT3 que encontraron mejoría en la supervivencia global y en la SLRB al recibir RT adyuvante. En la misma revisión citan al EORTC 22911¹⁷, el cual, con 1.005 pacientes, comunica una mayor SLRB en los pacientes tratados con RT adyuvante. Sin embargo, se preguntan si vale la pena tratar al 100% de los pacientes para obtener una disminución del 10% en el riesgo de recidiva local. Sugieren tomar una estrategia de salvataje más que de adyuvancia, ya que la toxicidad por RT no es despreciable y el beneficio no es tan marcado. Probablemente, la diferencia encontrada entre dichas publicaciones y nuestro trabajo se deba al bajo número de pacientes sometidos a RT adyuvante en nuestra serie.

Con respecto a los resultados funcionales, encontramos muy poca bibliografía que los informara en la cirugía del cáncer de próstata de alto riesgo. Jayram y colaboradores¹⁸ informan 148 PR robóticas en este grupo de pacientes. A 2 años de seguimiento, los pacientes presentaron un 91% de continencia e impotencia del 48%.

Parece lógico pensar que en este grupo de pacientes el foco debería estar en los resultados oncológicos. A pesar de ello, con las tasas de SCE que se están logrando, es importante plantear qué tipo de supervivencia se ofrece a los pacientes. Creemos que no se deben desestimar los resultados funcionales, que hacen a la calidad de vida, y consideramos que ello constituye un aporte original de nuestro trabajo.

Debemos considerar algunos puntos débiles. El análisis retrospectivo y la pérdida de pacientes en el seguimiento pueden haber sesgado los resultados. El número de pacientes es representativo a nivel nacional, pero es bajo al compararlo con las publicaciones internacionales. El seguimiento todavía es escaso para informar valores significativos de RBq y mortalidad por cáncer específica. El predominio del puntaje de Gleason como principal factor de riesgo dificulta la comparación con los demás factores y explica las diferencias obtenidas con otras publicaciones. Por otra parte, es cuestionable que un 32% de los pacientes haya presentado RBq antes del año. Sin embargo, todos los pacientes presentaron

estadificación negativa al momento de la cirugía. Finalmente, no utilizamos un cuestionario validado de función sexual, lo que no se pudo modificar por ser un estudio retrospectivo.

A pesar de ello, nuestros resultados oncológicos y funcionales nos alientan a continuar explorando la PR como primer paso en el tratamiento del cáncer de próstata de alto riesgo. Creemos que hoy en día es la mejor opción de abordaje inicial en pacientes adecuadamente seleccionados.

CONCLUSIÓN

El tratamiento quirúrgico como primer paso terapéutico del cáncer de próstata de alto riesgo permite obtener una muy buena supervivencia global, así como también un buen control bioquímico de la enfermedad. En nuestro estudio, la continencia de orina fue satisfactoria y la recuperación de la función sexual fue baja, como es esperable en pacientes de alto riesgo. El PSA, el puntaje de Gleason combinado 9 y los estadíos pT3b y pT4 fueron predictores de RBq en nuestra población.

BIBLIOGRAFÍA

1. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, y cols. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014 Jul-Aug; 64 (4): 252-71.
2. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, y cols. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998 Sep 16; 280 (11): 969-74.
3. Dorff TB, Flaig TW, Tangen CM, y cols. Adjuvant androgen deprivation for high-risk prostate cancer after radical prostatectomy: SWOG S9921 study. *J Clin Oncol.* 2011 May 20; 29 (15): 2040-5.
4. Abern MR, Terris MK, Aronson WJ, y cols. The impact of pathologic staging on the long-term oncologic outcomes of patients with clinically high-risk prostate cancer. *Cancer.* 2014 Jun 1; 120 (11): 1656-62.
5. Spahn M, Joniau S, Gontero P, y cols. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. *Eur Urol.* 2010; 58 (1): 1-7.

6. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, y cols.; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol.* 2014 Jan; 65 (1): 124-37.
7. Kvåle R, Møller B, Wahlqvist R, y cols. Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: a population-based study. *BJU Int.* 2009 Jun; 103 (12): 1647-54.
8. Mitchell CR, Boorjian SA, Umbreit EC, y cols. 20-Year survival after radical prostatectomy as initial treatment for cT3 prostate cancer. *BJU Int.* 2012 Dec; 110 (11): 1709-13.
9. Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM, y cols. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 20; 28 (9): 1508-13.
10. Gerber L, Bañez LL, Freedland SJ. Defining and treating high-risk prostate cancer: can we do better? *Eur Urol.* 2010 Jul; 58 (1): 8-9.
11. Chang AJ, Autio KA, Roach M 3rd, Scher HI. High-risk prostate cancer-classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014 Jun; 11 (6): 308-23.
12. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, y cols.; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2014 Feb; 65 (2): 467-79.
13. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, y cols. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol.* 2011 Mar; 185 (3): 869-75.
14. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, y cols. Impact of prostate-specific antigen testing on the clinical and pathological outcomes after radical prostatectomy for Gleason 8-10 cancers. *BJU Int.* 2008 Feb; 101 (3): 299-304.
15. Chughtai B, Mian BM. High risk prostate cancer: evolving definition and approach to management. *Can J Urol.* 2008 Dec; 15 (6): 4375-80.
16. Chung BH. The role of radical prostatectomy in high-risk prostate cancer. *Prostate Int.* 2013; 1 (3): 95-101.
17. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, y cols.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Radiation Oncology and Genito-Urinary Groups. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet.* 2012 Dec 8; 380 (9858): 2018-27.
18. Jayram G, Decastro GJ, Large MC, y cols. Robotic radical prostatectomy in patients with high-risk disease: a review of short-term outcomes from a high-volume center. *J Endourol.* 2011 Mar; 25 (3): 455-7.