

Sobrevida en pacientes tratados con radioterapia u observación en la recaída bioquímica post prostatectomía radical

Survival in patients treated with radiation or observation in biochemical relapse post radical prostatectomy

Chernobilsky, Víctor; Cedeira, Francisco; Savignano, Sebastián; Borghi, Marcelo; Becher, Edgardo; Montes de Oca, Luis
Centro de Urología CDU.

Introducción: La historia natural de la recaída bioquímica (RB) luego de una prostatectomía radical (PR) presenta evolución variable. La radioterapia postoperatoria emerge como una opción de tratamiento. Se evaluó, retrospectivamente, la sobrevida específica y global y la sobrevida libre de metástasis óseas comparando la radioterapia versus observación en la RB luego de una PR.

Material y método: Se analizaron 432 PR entre 11/1990 y 6/2008, con un seguimiento mínimo de un año, se clasificaron los pacientes en grupos de riesgo según estadio patológico, valor combinado de Gleason y margen positivo. Fue considerada RB un PSA >0,2 ng/ml. La elección de la observación o la radioterapia postoperatoria no siguió pautas preestablecidas.

Resultados: Presentaron RB post prostatectomía radical 116 pacientes (26,85%). Tiempo medio de seguimiento 83,4 meses. 44,7% fueron observados y 55,3% irradiados. No hubo diferencia en la sobrevida específica a los 5 años, 95,5% (IC 95% 84,7-98,8) vs. 94,6% (IC 95% 85,1-98,2) ni en la sobrevida global. Presentaron metástasis 23 pacientes, siendo el único factor significativo la presencia de márgenes positivos ($p=0,0183$ OR=3,12). La sobrevida libre de metástasis fue significativamente mayor en los pacientes irradiados con margen positivo ($p=0,030$ OR29,1). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la utilización de bloqueo hormonal.

Conclusión: No hubo diferencia en la sobrevida específica y global a los 5 años. La existencia de margen positivo fue factor predisponente a la aparición de metástasis óseas. Los pacientes con margen positivo irradiados presentaron mayor sobrevida libre de metástasis que el grupo control.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata, margen positivo, radioterapia postoperatoria.

Introduction: The natural history of biochemical recurrence (BR) after radical prostatectomy (RP) presents a variable evolution. Postoperative radiotherapy is emerging as a treatment option. We retrospectively evaluated specific and overall survival and bone metastasis-free survival comparing radiotherapy versus observation in the RB after a PR.

Material and Methods: We analyzed 432 PR between Nov1990 and June-2008, with a minimum one-year follow-up. Patients were classified into risk groups according to pathological stage, Gleason score and positive margin. RB was considered a PSA >0.2 ng/ml. The choice of observation or postoperative radiotherapy did not follow pre-established guidelines.

Results: With a median follow-up of 83.4 months, 116 patients (26.85%) presented RB after radical prostatectomy, 44.7% were observed and 55.3% were irradiated. There was no difference in specific or overall survival at 5 years, 95.5% (95% CI 84.7 to 98.8) vs. 94.6% (95% CI 85.1 to 98.2). Metastases occurred in 23 patients and the only significant factor was the presence of positive margins ($p=0.0183$ OR=3.12). The metastases free survival was significantly higher in irradiated patients with positive margin ($p=0.030$ OR29.1). There were no significant differences in the use of hormonal treatment.

Conclusion: There was no difference in specific and overall survival at 5 years. The existence of positive margins was a predisposing factor to the occurrence of bone metastases. The patients with positive margin who were irradiated have a longer metastasis-free survival compared with the ones of the control group.

KEY WORDS: Prostate cancer, positive margins, postoperative radiotherapy.

Aceptado en Marzo de 2010
Conflictos de interés: ninguno

Accepted on March 2010
Conflicts of interest: none

Correspondencia
Email: vch@cdu.com.ar

INTRODUCCIÓN

La prostatectomía radical como tratamiento para el cáncer localizado de próstata ha demostrado excelentes resultados oncológicos a largo plazo, sin embargo un 15 a 40% de los pacientes presentan una recaída bioquímica (RB) a lo largo del tiempo.¹⁻³ Aproximadamente, un 65% de estos pacientes desarrollarán una progresión de la enfermedad con metástasis y muerte dependiendo de las características del tumor.⁴ Distintas opciones terapéuticas se han barajado en los últimos años para este grupo de pacientes. Se plantea la duda no sólo de qué tratamiento indicar sino qué grupo de pacientes serán beneficiados y en qué medida. Recientemente se han publicado los resultados del estudio prospectivo randomizado SWOG 8794 (Southwest Oncology Group Study 8794) para pacientes operados, estadio T3N0M0, que compara observación vs. radioterapia adyuvante y demuestra, con un seguimiento medio de más de 12 años, un beneficio de 12% (HR 0,71) en la aparición de metástasis óseas y un beneficio del 11% (HR 0,72) en la sobrevida específica a favor de la radioterapia.⁵ El estudio europeo EORTC 22911 (European Organization for Research and treatment of Cancer 22911) prospectivo ha demostrado la mejoría en cuanto a la sobrevida libre de enfermedad en la radioterapia adyuvante pero aún no en cuanto a la aparición de metástasis o en la sobrevida global.⁶ Hemos evaluado nuestra experiencia en forma retrospectiva comparando la radioterapia versus observación en la RB luego de una prostatectomía radical en cuanto a la sobrevida específica y global, y la sobrevida libre de metástasis óseas. Secundariamente, evaluamos la necesidad de utilización de bloqueo hormonal a lo largo del tiempo.

MATERIAL Y MÉTODO

Fueron realizadas 517 prostatectomías radicales por carcinoma localizado de próstata desde noviembre de 1990 hasta junio de 2008. Fueron excluidos del análisis aquellos pacientes que hubieran recibido tratamiento hormonal previo a la cirugía; aquellos que hubieran recibido tratamiento hormonal previo o durante la radioterapia postoperatoria; aquellos con un seguimiento menor a un año y los pacientes perdidos en seguimiento, siendo un total de 432 los casos analizados. Las cirugías fueron realizadas por diferentes urólogos, todos de la misma institución. Las piezas de prostatectomía radical fueron evaluadas en más de un 90% de los casos por un mismo patólogo. En la evaluación de los factores de riesgo prequirúrgicos se consignó el PSA, el

estadio clínico y el valor combinado de Gleason. En la evaluación histopatológica se consignó el estadio patológico, el valor combinado de Gleason y la existencia de márgenes positivos. Para el análisis, se clasificaron los pacientes en grupos que contuvieran al menos una de las características mencionadas a continuación: 1) grupo riesgo bajo (PSA <10; Gleason ≤6; T1c-T2a), 2) grupo de riesgo medio (PSA 10-20; Gleason 7; T2b-c) y 3) grupo de riesgo alto (PSA >20; Gleason ≥8; T3). Esta clasificación, si bien imperfecta, otorga una razonable confiabilidad en la estratificación de riesgo para evaluar resultados de terapéuticas en el cáncer de próstata. Fue definida recaída bioquímica como un PSA mayor a 0,2 ng/ml confirmado en dos oportunidades. La evaluación postquirúrgica incluyó PSA al mes y luego cada 3 meses durante los dos primeros años y más espaciado (cada 4-6 meses) los años subsiguientes. Los controles se completaron con examen físico de rutina e incluyó un centellograma anual y, en algunos casos, una tomografía computada o resonancia magnética nuclear. En aquellos pacientes que presentaron un nódulo palpable en el tacto rectal, le fue solicitada una biopsia y fueron consignados como recaída local en los casos de positividad. Fueron definidos como puntos finales del estudio la primera aparición de metástasis ósea y el fallecimiento del paciente. La elección de la observación o la radioterapia postoperatoria no siguió pautas preestablecidas por la institución, es decir que la decisión fue de cada urólogo, así como el momento de iniciar el tratamiento. La dosis radiante postoperatoria varió entre 6500 y 7700 cGy, siendo radioterapia tridimensional conformada o intensidad modulada las opciones utilizadas. No fue consignada si la radioterapia fue adyuvante (*adjuvant radiotherapy*) definida como la aplicación de la misma ante un PSA no detectable o de salvataje (*salvage radiotherapy*) definida como la aplicación de los rayos en cuanto se detectó la elevación de PSA. Todos los pacientes presentaron un centellograma negativo al momento de comenzar el tratamiento. En cuanto a la utilización de bloqueo hormonal, el momento de comienzo así como la forma, completa o parcial, permanente o intermitente, fue decisión del urólogo tratante y no fue estandarizada.

Análisis estadístico:

Este estudio retrospectivo fue diseñado como cohorte, tomándose a los pacientes irradiados como grupo tratado y a los no irradiados como grupo control. Fueron comparados ambos grupos por variables relevantes, mi-

diendo comparabilidad en edad, grado de riesgo (bajo, medio, alto), vesículas seminales positivas, márgenes positivos, y ganglios positivos. En el caso de diferencias entre grupos se estratificaron las variables a fin de eliminar posibles confundidores y/o modificadores de efecto. Se realizó estudio univariado de las variables más relevantes en relación a la aparición o no de metástasis a lo largo del estudio, con posterior ajuste por test multivariado. Finalmente fueron estimadas curvas de supervivencia libre de metástasis, supervivencia específica y global en ambos grupos. Se utilizó Test de Student (*t-test*) para comparación de variables continuas y Test chi cuadrado para variables categóricas. En el análisis uni y multivariado fueron calculados los odds ratio (OR) para cada caso y su intervalo de confianza (en los casos en que el IC abarca al 1 fue descrito como no significativo=NS). Para las curvas de supervivencia y la estimación a 5 años, se utilizaron curvas de Kaplan Meier y log-rank test para la comparación de supervivencia.

RESULTADOS

Un total de 116 pacientes presentaron RB post prostatectomía radical lo que representó un 26,85% del total de pacientes operados. El tiempo promedio de seguimiento fue de 83,4 meses (r. 6-223) y el tiempo promedio de aparición de recaída bioquímica fue de 21,9 meses (r. 1-108). Fueron tratados 63 pacientes con radioterapia y 53 con observación. En la estratificación de riesgo, hemos observado que sólo dos pacientes se

encontraban en riesgo bajo por lo que fueron censurados para el análisis estadístico. Un paciente presentaba PSA 9,8 ng/ml y otro de 7 ng/ml, ambos con estadio T1c, márgenes quirúrgicos, vesículas seminales y ganglios negativos, y ninguno recibió radioterapia. El tiempo a recaída desde cirugía fue de 12 y 21 meses y ninguno presentó metástasis con un seguimiento de 77 y 134 meses, respectivamente. De los 114 pacientes restantes, 63 (55,3%) fueron tratados con radioterapia y 51 (44,7%) fueron observados. Los pacientes irradiados fueron tratados entre el segundo mes de la cirugía y hasta tres años, con una media de 6,7 meses. En **Tabla 1** se describen y comparan ambos grupos. Observamos diferencias significativas en ambos grupos en la edad y en la existencia de margen positivo ($p=0,0152$ y $p=0,0156$).

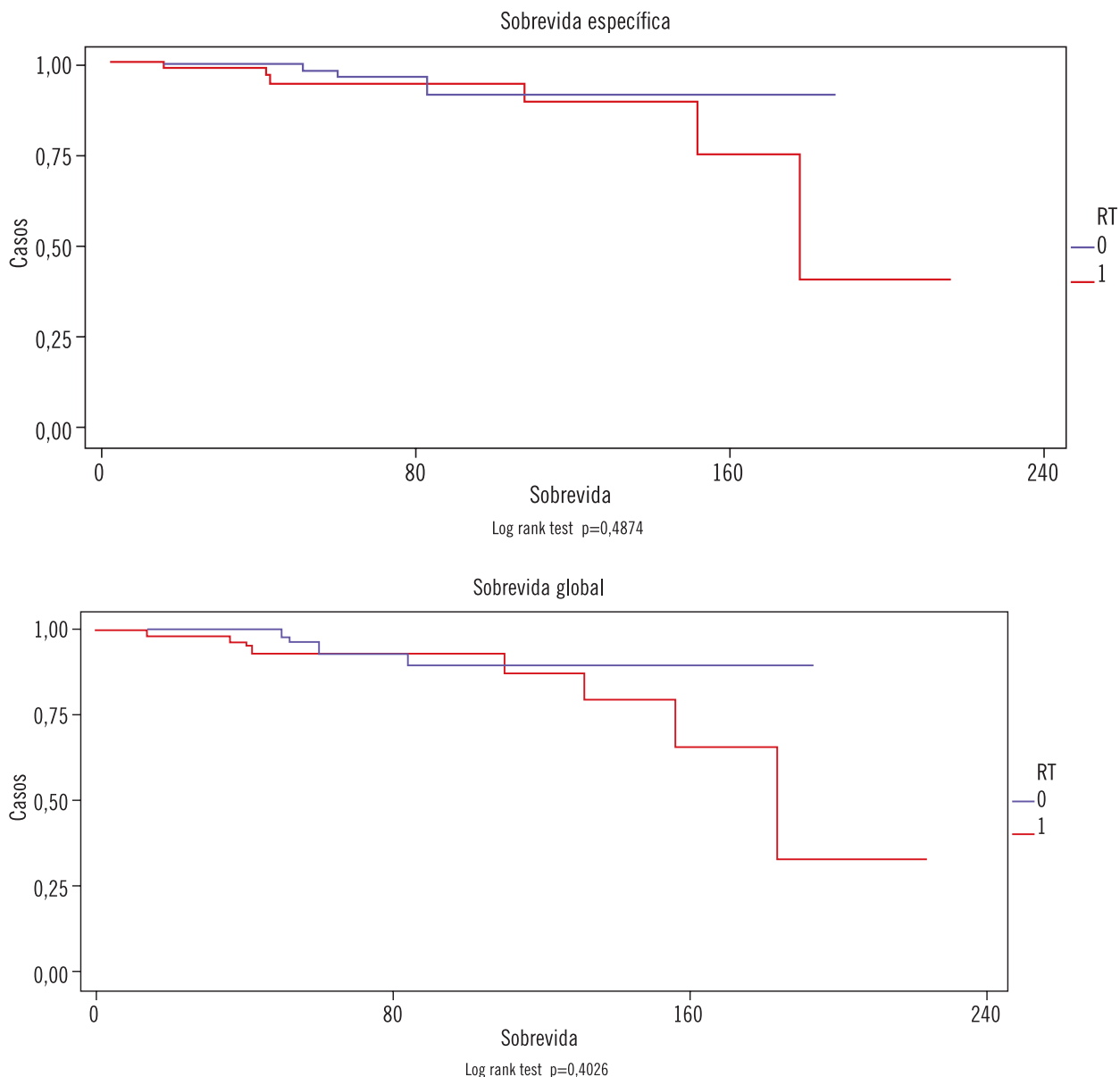
Al analizar curvas de Kaplan Meier para supervivencia específica a los 5 años, no notamos diferencias en ambos grupos: 95,5% (IC95% 84,7-98,8) en el grupo control contra un 94,6% (IC95% 85,1-98,2) en el grupo irradiado (**Figura 1**).

Tampoco se hallan diferencias con respecto a la supervivencia global (**Figura 2**).

Veintitrés pacientes presentaron metástasis. Al evaluar globalmente todas las variables, el único factor significativo en la aparición de metástasis fue la presencia de márgenes positivos ($p=0,0183$ OR=3,12).

	Radiación (n=63)	Observación (n=51)	p
Edad (años)	58,6	61,4	0,0152
Riesgo alto	69,8%	52,9%	0,0642
Riesgo medio	30,2%	47,1%	0,0642
Ganglios positivos	6,4%	7,8%	0,7562
Ganglios negativos	93,6%	92,2%	0,7562
Vesículas positivas	14,3%	13,7%	0,9318
Vesículas negativas	85,7%	86,3%	0,9318
Margen positivo	33,3%	13,7%	0,0156
Margen negativo	66,7%	86,3%	0,0156

Tabla 1. Características de los grupos tratados.



Figuras 1 y 2. Sobrevida específica y sobrevida global.

El hecho de encontrar que la existencia de margen positivo en las piezas de prostatectomía radical fue predictor en cuanto a la aparición de metástasis óseas en el total de la cohorte estudiada, motivó a evaluar esta variable en cada subgrupo. Aquí encontramos en el grupo observado que la sobrevida libre de metástasis fue significativamente menor en los pacientes con margen positivo ($p=0,023$ OR29,1) (**Figura 3**). Sin embargo, en los pacientes irradiados, este factor no fue significativo (**Figura 4**). Creemos la causa de esta diferencia a la acción de los rayos sobre el margen positivo.

De las 432 prostatectomías radicales, 58 tuvieron margen positivo (13,4%) y de estos pacientes el 51,7% presentó RB.

Todos los pacientes que presentaron metástasis fueron hormonobloqueados, y el 25,3% de los que no la presentaron también fueron medicados. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la utilización de bloqueo hormonal entre ambos grupos en estudio.

	Metástasis	p	OR	OR ajustado
Riesgo alto	23,9%	0,1997	NS	NS
Riesgo medio	14%	0,1997	NS	NS
Ganglios positivos	25%	0,7245	NS	NS
Ganglios negativos	19,8%	0,7245	NS	NS
Vesículas positivas	25%	0,6040	NS	NS
Vesículas negativas	19,4%	0,6040	NS	NS
Margen positivo	35,7%	0,0183	3,12	3,54
Margen negativo	15,1%	0,0183	3,12	3,54

Tabla 2. Variables evaluadas en la aparición de MTS óseas.

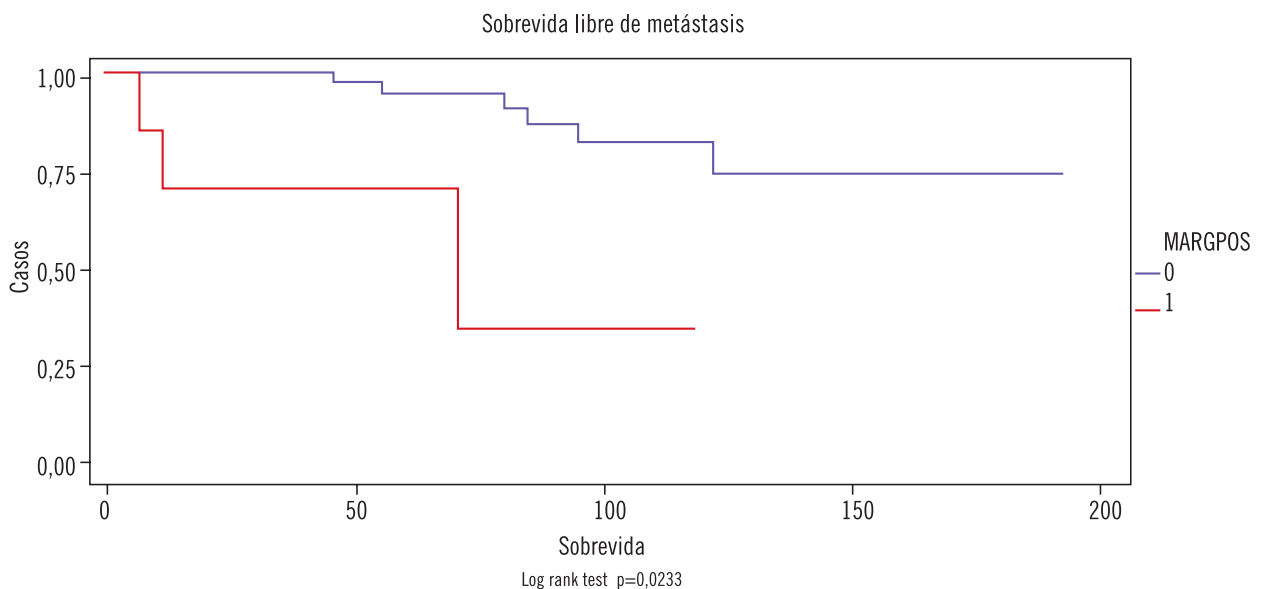


Figura 3. Pacientes con margen positivo: sobrevida libre de MTS en observación.

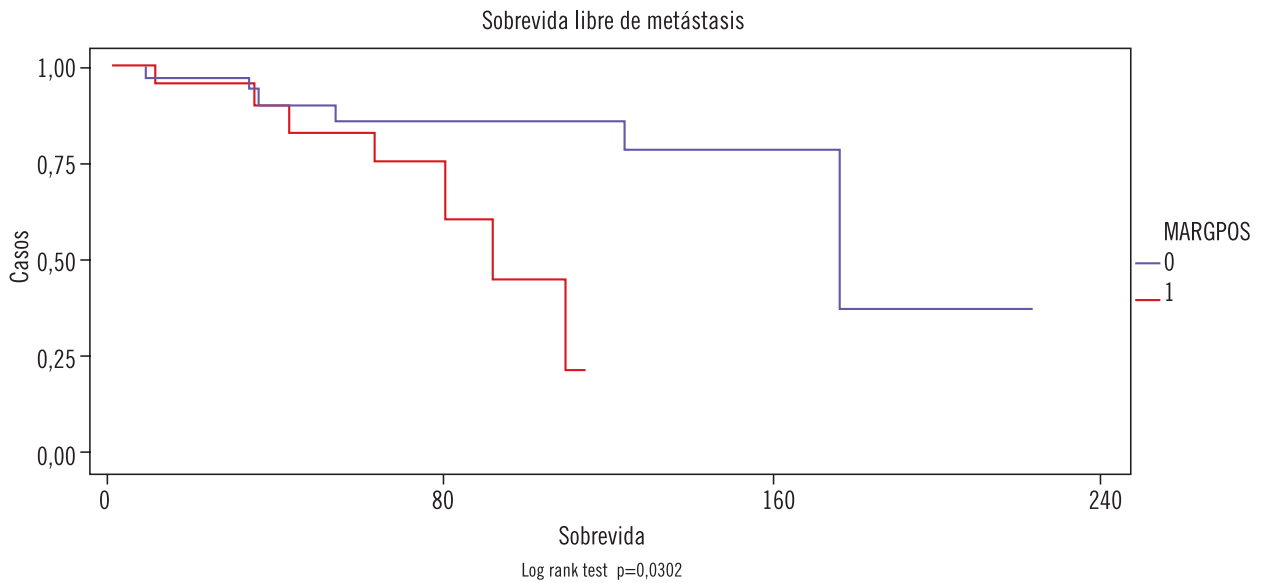


Figura 4. Pacientes con margen positivo: supervivencia libre de MTS en radiación.

DISCUSIÓN

Sin duda una de las situaciones más complejas para el urólogo es la RB luego de una prostatectomía radical. Aquí nos planteamos si es necesario realizar algún tratamiento. Pensamos en irradiar o indicar un tratamiento hormonal, la combinación de ambos o una conducta expectante. Valoramos los beneficios en el control de la enfermedad vs. las complicaciones y la calidad de vida, en particular en la continencia y la actividad sexual. Podríamos plantear cuatro escenarios posibles: a) persiste tumor residual en la fosa prostática y la radioterapia podría ser beneficiosa, b) ausencia de tumor residual en la fosa prostática y la radioterapia sería innecesaria, c) persistencia de tumor en la fosa pero coexistencia de micrometástasis ocultas, donde la radioterapia podría mejorar el control local de la enfermedad pero sin impacto en la supervivencia global, y d) sólo hay micrometástasis ocultas y la radiación también sería innecesaria.

El clásico estudio de Pound y cols., publicado en 1999 sobre la historia natural del cáncer de próstata luego de una RB, evaluó 304 pacientes que no fueron tratados luego de la elevación del PSA postoperatorio donde un 34% de estos pacientes presentó metástasis óseas con un tiempo medio de 8 años y evolucionó al óbito en un período medio de 5 años más. La progresión a enfermedad metastásica fue mayor al 65% en pacientes con Gleason altos, con duplicación de PSA (PSA-

DT) <10 meses y falla bioquímica <2 años. Los autores concluyen que deben estratificarse los pacientes para la decisión de tratamientos adyuvantes.⁴ Freeland y cols. publicaron un estudio retrospectivo sobre 379 pacientes con RB donde el tiempo medio de muerte por cáncer prostático fue 16 años. Sin embargo, en los 15 años iniciales a la RB, el 77% de las muertes fueron atribuibles al cáncer prostático, particularmente los pacientes con Gleason ≥ 8 , PSADT <9 meses y recurrencia dentro de los 3 años.⁵ El estudio prospectivo SWOG 8794 sobre los beneficios en la supervivencia global y en la aparición de metástasis óseas en pacientes T3N0M0 tratados con radioterapia adyuvante muestra un tiempo medio de aparición de metástasis de 12,9 años para los observados vs. 14,7 años para los irradiados (12% a favor de la radiación); en cuanto a la supervivencia global muestra un tiempo de 13,3 vs. 15,2 años (11% a favor de la radioterapia). Los pacientes con Gleason >6, el estadio pT3 y la existencia de margen positivo fueron factores de mal pronóstico.⁶ El estudio europeo prospectivo EORTC 22911 con un seguimiento de 5 años mostró un beneficio en cuanto a la supervivencia libre de RB a favor de la radioterapia (74 vs. 52,6%).⁷ Un tercer ensayo prospectivo (ARO 96-02) muestra los beneficios a 5 años de la radiación inmediata a la cirugía en estadio pT3.⁸ Buskirk y cols. publican una escala de riesgo en la supervivencia libre de RB a 5 años. Los autores asignaron un

valor cero al estadio T2 o T3a y un valor uno al T3b; un valor cero al Gleason ≤ 6 , valor 1 al Gleason 7 y un valor 2 al Gleason ≥ 8 ; un valor cero al PSA pre radioterapia $< 0,5$ ng/ml; un valor 1 al PSA $0,5-1$ ng/ml y un valor 2 al PSA > 1 ng/ml; los resultados mostraron un 69% sin enfermedad a la suma 0-1, un 53% en la suma 2, un 26% en la suma 3 y un 6% en la suma 5-6.⁹ Trock y cols. también muestran en pacientes con factores de riesgo adversos una reducción del riesgo de muerte en pacientes con radioterapia adyuvante del 65%.¹⁰ La guía de la European Association of Urology 2008 sugiere para aquellos pacientes pT3 con alto riesgo de falla local en particular con margen o vesículas seminales positivos con PSA no detectable al mes dos posibles conductas: a) radiación inmediata al recuperar la continencia urinaria, o b) radiación en cuanto el PSA llegue a 0,5 ng/ml.¹¹ Sin embargo, otros importantes reportes no evidencian este beneficio con el tratamiento adyuvante. D'Amico y cols., en un estudio con 5918 prostatectomías radicales y 611 RB, observaron muerte específica en sólo un 4% con un seguimiento medio de 7 años.¹² Jhaveri y cols. observaron, de 1132 pacientes operados y 213 RB, un 94% vs. 96% ($p=0,52$) de sobrevida específica a los 5 años en la observación y radiación, respectivamente, y el 74% presentó sobrevida libre de metástasis a los 10 años.¹³

Hemos evaluado retrospectivamente la experiencia de nuestro centro con un seguimiento medio de 83,4 meses. Es, a nuestro conocimiento, el primer reporte a nivel nacional sobre la radioterapia u observación en la RB post prostatectomía radical. No hemos encontrado diferencias en la sobrevida específica y global a 5 años, siendo ésta cercana al 95% en ambos grupos. Sin embargo, los pacientes con margen positivo que fueron irradiados presentaron una sobrevida libre de aparición de metástasis óseas significativamente menor que el grupo control. Este dato marca, en primer lugar, la importancia del margen positivo como factor adverso en la evolución de los pacientes, en coincidencia a otros datos publicados.¹⁴⁻¹⁶ Del total de pacientes operados, el 13,4% presentó margen positivo coincidente con datos publicados en la bibliografía.¹⁷⁻¹⁸ En segundo lugar, supone la importancia de la radiación en la supresión de células tumorales remanentes en la fosa prostática, limitando la adversidad del margen positivo en la evolución de los pacientes aun con PSA no detectable. Es interesante recordar que el incremento promedio del PSA sérico por cm^3 de cáncer prostático es 3,5 ng/ml y 1 cm^3 de tumor tiene aproximadamente 1×10^9 células,

por lo que un paciente con un margen positivo con sólo un millón de células presentará inicialmente un PSA de 0,0035 ng/ml (no detectable), que podrá elevar su número en el tiempo reflejándose este suceso en la elevación del PSA.¹⁹ La rápida radiación del margen evitaría el aumento de células tumorales remanentes. Este concepto cobra gran relevancia al observar, al igual que otros autores, que más de la mitad de los pacientes con margen positivo recayeron en el tiempo.²⁰⁻²¹

Es llamativo el hecho de que la radioterapia mejore la sobrevida libre de metástasis pero no la sobrevida global. Sin embargo, esto ocurrió en los resultados del estudio SWOG 8794. En el reporte de 2006, Thompson y cols. informan diferencia en cuanto a las metástasis (35,5 vs. 43,1%) pero no en la sobrevida global.²² En el ya mencionado reporte de 2009, con mayor seguimiento, sí se observan diferencias a favor de la radioterapia en ambos ítems. Es posible que un seguimiento mayor de toda nuestra cohorte brinde similares conclusiones. La discusión sobre la implementación de bloqueo hormonal en la RB es un debate aún no resuelto. Racionalmente, la utilización del bloqueo es por el temor de la existencia de micrometástasis sospechadas ante la rápida y temprana elevación del PSA. El conocimiento de reportes que muestran beneficios en cuanto al tiempo de aparición de metástasis pero no en la sobrevida, sumado a los probables efectos adversos que incluyen disminución de la libido, disfunción eréctil, sofocoes, osteopenia y fracturas óseas, desórdenes metabólicos y alteración cognitiva, hacen difícil la decisión.²³⁻²⁶ Aquí, nuevamente, la indicación de tratamiento hormonal no siguió pautas unificadas. El total de los pacientes con progresión metastásica y el 25% de quienes no la presentaron fueron tratados. Observamos que la utilización de bloqueo fue similar en los pacientes irradiados y los observados, es decir que esta variable no modificó la conducta del urólogo tratante.

CONCLUSIÓN

No hemos encontrado diferencia en cuanto a la sobrevida específica y global a los 5 años en el grupo irradiado y el grupo observado. La existencia de margen positivo fue factor predisponente a la aparición de metástasis óseas. Los pacientes con margen positivo irradiados presentaron mayor sobrevida libre de metástasis que el grupo control. La elección de la conducta postoperatoria no influyó en la cantidad de pacientes tratados con bloqueo hormonal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Penson DF, Chan JM. Prostate cancer. *J Urol*. 2007; 177(6):2020-2029.
2. Hann M, Partin AW, Pound CR, y cols. Long term biochemical disease free and cancer specific survival following anatomical retropubic prostatectomy. The 15 year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am*. 2001; 28(3):555-565.
3. Roehl KA, Han M, Ramos CG, y cols. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol*. 2004 Sep; 172(3):910-4.
4. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, y cols. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999 May 5; 281(17):1591-7.
5. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, y cols. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2005 Jul 27; 294(4):433-9.
6. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, y cols. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *J Urol*. 2009 Mar; 181(3):956-62.
7. Bolla M, van Poppel H, Collette L, y cols.; European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2005 Aug 13-19; 366(9485):572-8.
8. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, y cols. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 20; 27(18):2924-30.
9. Buskirk SJ, Pisansky TM, Schild SE, y cols. Salvage radiotherapy for isolated prostate specific antigen increase after radical prostatectomy: evaluation of prognostic factors and creation of a prognostic scoring system. *J Urol*. 2006 Sep; 176(3):985-90.
10. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, y cols. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs. observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2008 Jun 18; 299(23):2760-9.
11. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, y cols.; European Association of Urology. Guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*. 2008 Jan; 53(1):68-80 EAU.
12. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, y cols. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Sep 17; 95(18):1376-83.
13. Jhaveri FM, Zippe CD, Klerin EA, y cols. Biochemical failure does not predict overall survival after radical prostatectomy for localized prostate cancer 10 year results. *Urology* 1999; 54(5):884-890.
14. Kausik SJ, Blute ML, Sebo TJ, y cols. Prognosis significance of positive surgical margins in patients with extraprostatic carcinoma after radical prostatectomy. *Cancer* 2002; 95:1215
15. Kupelian P, Katcher J, Levin H, y cols. Correlation of clinical and pathological factors with rising prostate specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer. *Urology* 1996; 48:249-60.
16. Espada JD, Rozanec J, Hernandez A, y cols. Prostatectomía radical con márgenes positivos. Su evolución y tratamiento. *Rev Arg de Urol* 2003; 68(1):16-22.
17. Nelson JB, Lepor MD. Prostate cancer: radical prostatectomy. *Urol Clin N Am* 2003; 30:703-723.
18. Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, y cols. Variations among individual surgeon in rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2003; 170:2292.
19. Anscher M. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer: the earlier the better. *JAMA*. 2004; 291:1380-1381
20. Grossfeld GD, Vida ST, Tigrani DN, y cols. Management of a positive surgical margin after radical prostatectomy: decision analysis. *J Urol* 2000 Jul 164:93-100.
21. Epstein JL, Partin AW, Sauvageot J, y cols. Prediction of progression following radical prostatectomy. Multivariate analyses of 721 men with longterm follow-up. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:286-292.
22. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, y cols. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2006; 296:2329-2335.
23. Moul JW. Variables in predicting survival based on treating "PSA only" relapse. *Urol Oncol*. 2003; 21(4):292-304.

24. Crawford ED. Early versus late hormonal therapy: debating the issues. *Urology* 2003; 61(suppl 2A) 8-13.
25. Sharifi N, Gulley J, Dahut W. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA*. 2005 Jul 13; 294(2):238-244.
26. Ryan C and Small E. High risk biochemical relapse and the timing of androgen deprivation therapy. *J Urol*. 2006 Dec; 176:S61-S65.

COMENTARIO EDITORIAL

El presente trabajo analiza la evolución de pacientes con recaída bioquímica post prostatectomía radical en los cuales se indicó radioterapia u observación.

Se analizan 517 prostatectomías radicales por cáncer de próstata localizado en 18 años.

Luego de excluir pacientes con tratamiento hormonal previo o intra-radioterapia, y aquellos con seguimiento menor a 18 meses de seguimiento y perdidos de seguimiento se analizan 432 pacientes.

La estadificación preoperatoria de riesgo de recaída bioquímica es la utilizada comúnmente y su utilidad es reconocida.

El análisis es retrospectivo y la decisión de observación o radioterapia no obedece a una pauta precisa.

La recaída bioquímica se presentó en 116 pacientes (26,85%). Analizan 114 pacientes, de los cuales 63 irradiados y 51 observados.

Los resultados expresados en las tablas notan una diferencia en la aparición de metástasis en el grupo con margen positivo.

El análisis de las tablas y el trabajo estadístico es correcto.

Un dato en las tablas es que los pacientes con ganglios positivos tuvieron la misma evolución que aquellos en los cuales fueron negativos.

La discusión y la bibliografía utilizada es extensa y que merece ser consultada por los que quieran profundizar en este tópico.

El consenso australiano de radioterapeutas recomienda la radioterapia adyuvante inmediata o vigilancia activa y radioterapia de salvataje en pacientes con márgenes positivos, invasión de vesículas seminales y/o extensión extracapsular y le dan un nivel de evidencia

II. También aclaran que no se demostró beneficio en la sobrevida.¹

De acuerdo a otras publicaciones que acerca también a la revisión bibliográfica, no hay una definición si la radioterapia adyuvante o de salvataje aumenta la sobrevida en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo tratados con prostatectomía radical.²⁻³

Las pautas de la EUA para cáncer de próstata analizan el estudio 22911 de la EORTC entre radioterapia inmediata (60 Gy) o hasta recurrencia local (70 Gy) en pacientes pT3 PN0.

Las conclusiones son una mejoría a 5 años en sobrevida clínica o biológica en aproximadamente un 20%. Pero esto no se traslada en la sobrevida libre de metástasis o la sobrevida de cáncer específica.⁴

Coincido con los autores en que los números expresados por el presente trabajo permiten un análisis del resultado a largo tiempo de la prostatectomía radical como tratamiento del cáncer de próstata localizado.

El presente trabajo abre una discusión importante sobre la utilidad de la radioterapia en la consolidación de la enfermedad local en pacientes con cáncer de próstata con factores de mal pronóstico en el informe anatómopatológico.

Ricardo M. Nardone

Instituto de Urología Angel H. Roffo

BIBLIOGRAFÍA

1. Sidhom Mark A y cols. Post-prostatectomy radiation therapy: Consensus guidelines of the Australian and New Zealand Radiation Oncology Genito-Urinary Group. *Radiother. Oncol.* 2008; 88:10-19.
2. Stockdale AD y cols. Management of Biochemical failure following radical prostatectomy: salvage radiotherapy –a case series. *Prostate Cancer and Prostatic Dis.* 2007; 10:205-209.
3. Kibel AS and Nelson JB. Adjuvant and salvage treatment options for patients with high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Prostate Cancer and Prostatic Dis.* 2007; 10:119-126.
4. Heidenreich A y cols. EUA Guidelines on Prostate Cancer. *Actas Urol. Esp.* 2009; 33(2):113-126.