

ARTÍCULO ORIGINAL

Experiencia de 15 años en prostatectomía radical por cáncer. Análisis de recurrencia bioquímica y sobrevida

Andrade Platas J.D.,¹ Solares Sánchez M.E.,¹ Fernández Carreño A.J.,¹ Viveros Elías J.M.,¹ Rojas Buendía L.,¹ Morales Montor J.G.,¹ Mata Miranda M.P.,¹ Pérez Ortega R.,¹ Pacheco Gahbler C.,¹ Calderón Ferro F.¹

RESUMEN

Antecedentes. El cáncer de próstata es detectado cada vez más temprano, por lo que los esfuerzos deben centrarse en poder ofrecer un tratamiento curativo menos mórbido y más eficaz. La prostatectomía radical ha sido el tratamiento de elección en enfermedad localizada; sin embargo, hasta 40% de los pacientes pueden presentar recurrencia temprana, requiriendo adyuvancia, por lo que es necesario realizar un análisis del beneficio del tratamiento quirúrgico.

Material y método. Se revisaron 156 casos de prostatectomía radical por cáncer clínicamente localizado, analizando la recurrencia bioquímica correlacionada con edad, estadio clínico, APE, Gleason y presencia de enfermedad extraprostática.

Resultados. En 156 pacientes con seguimiento promedio de 70 meses, a un seguimiento de cinco años, existió una recurrencia bioquímica en 59% de los casos, con un tiempo promedio de recurrencia de 22 meses. Al análisis estadístico, los factores de recurrencia resultaron significativos como factores de recurrencia: el estadio clínico ($p=0.01$), Gleason de biopsias ($p<0.001$), la invasión de vesículas seminales ($p=0.0006$) y la presencia de enfermedad extraprostática ($p=0.0001$).

SUMMARY

Since prostate cancer is now more often detected in earlier stages, the urologist efforts must focus in offer treatments that could bring better results, long period of disease free survival and less morbidity. Radical prostatectomy has been first choice of treatment in localized prostate cancer. However, almost 40% will show early biochemical recurrence, requiring complementary treatments, therefore is necessary to analyze the real benefit of surgical radical procedures.

Material and methods. A cases review of radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer, analyzing biochemical recurrence correlated with age, clinical stage, PSA, Gleason score and presence of extraprostatic disease.

Results. 156 patients with a follow-up of 70 months in average, in a 5 year follow-up show biochemical recurrence in 59% of cases, with a time to recurrence of 22 months, in the statistical analysis clinical stage ($p=0.01$), biopsy Gleason score ($p<0.001$), seminal vesicle invasion ($p=0.0006$) and extraprostatic disease ($p=0.0001$), shown to be statistically significant like risk factors for biochemical recurrence.

Conclusions. It's necessary to reconsider indications of surgery, with the goal of avoiding recurrence we must select the cases with a low PSA and a Gleason score of less than 7, and consider the histopathologic findings so we can offer adjuvant therapy when risk factors are detected.

Key words: Prostatic specific antigen (PSA), localized prostate cancer, radical prostatectomy, biochemical recurrence, prostate biopsies, adjuvant therapy, Gleason's score.

¹ Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Divisiones de Urología e Investigación, Secretaría de Salud, México, D.F.

Conclusiones. Para evitar la recurrencia, es necesario replantear las indicaciones de cirugía en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, además de que deben seleccionarse casos con APE bajo y Gleason menor de 7, así como considerar los hallazgos histopatológicos para ofrecer adyuvancia cuando se detecten factores de riesgo.

Palabras clave: Antígeno prostático específico (APE), Gleason, cáncer de próstata localizado, prostatectomía radical.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata en México, de acuerdo con el Registro Nacional de Neoplasias Malignas, ocupa el segundo lugar de muertes en varones, sólo detrás del cáncer de pulmón, con 3,766 defunciones por año, con una tasa de 11.9 por 100 000 habitantes.¹ El grupo de edad que más se ve afectado es el de los mayores de 65 años de edad, detectando la enfermedad por lo general en etapas avanzadas, con afección extraglandular y/o metástasis y elevando así los costos del tratamiento y cuidados del paciente.

La introducción del APE en la década de 1980, la mayor difusión de detección oportuna del cáncer de próstata y la accesibilidad en un mayor número de centros de biopsias de próstata transrectales guiadas por ultrasonido, son herramientas diagnósticas que han logrado detectar a un mayor número de pacientes con cáncer de próstata en estadios más tempranos.² Lo anterior presenta la oportunidad al paciente de buscar un tratamiento con intención curativa que le ofrezca menos complicaciones y una menor tasa de recurrencia.

Las opciones terapéuticas incluyen a la prostatectomía radical en sus diferentes abordajes (suprapúbico, perineal, laparoscópico, asistido con robot), radioterapia convencional o conformacional, braquiterapia, crioterapia, tratamiento hormonal solo o en combinación. Cada una con diferentes indicaciones, restricciones y complicaciones, las cuales muestran diferentes tasas de control de la enfermedad.³⁻⁴ De esta manera, es necesario para el urólogo poder determinar el tipo de tratamiento adecuado para cada paciente, basado en algoritmos y nomogramas que

estén sustentados con evidencias científicas y estandarizadas para nuestra población.

En el tratamiento del cáncer de próstata localizado, la prostatectomía radical es considerado el estándar de oro en pacientes, con una expectativa de vida mayor a 10 años; sin embargo, se ha observado que un porcentaje (entre 30-50% en diferentes series), presentan recurrencia bioquímica.⁵⁻⁷ Diversas publicaciones han demostrado que el beneficio curativo de este procedimiento está ligado con la adecuada selección de los casos, encontrando un beneficio notablemente mayor en pacientes con tumores de moderada a bien diferenciados, con APE menor a 20 y con enfermedad clínicamente localizada, teniendo resultados no satisfactorios en enfermedad localmente avanzada o con factores de riesgo (APE >20, estadio clínico T3, permeación perineural Gleason 7 o mayor).⁷

En un intento para poder predecir el resultado del tratamiento proporcionado al paciente, así como la posibilidad de recurrencia y progresión de la enfermedad, se han desarrollado nomogramas y tablas como las de Partin en Johns Hopkins, que dan peso a las diferentes variables involucradas y permiten predecir el riesgo de presentar recurrencia bioquímica.⁸ D'Amico y colaboradores han propuesto agrupar, de acuerdo con el APE, estadio clínico y Gleason de la biopsia en grupos de riesgo,⁹ los cuales puedan predecir la evolución; sin embargo, no se tiene un marcador único que pueda determinar la evolución del paciente, siendo común la recurrencia bioquímica y la progresión, por lo que se requiere adyuvancia con radioterapia, bloqueo hormonal o ambos.

La recurrencia bioquímica, definida como cifras mayores de 0.4 ng/ml en el posoperatorio de cirugía radical, se debe en algunas ocasiones a enfermedad localmente avanzada, por lo que la radioterapia al lecho prostático es posible que controle la elevación del APE; sin embargo, en un considerable número de pacientes la recurrencia se debe a que en el momento de la cirugía radical ya existe presencia de micrometástasis,⁹ por lo que un tratamiento hormonal adyuvante sería el manejo adecuado. A pesar de que no hay un consenso respecto al tratamiento de estos pacientes, se sabe que el tratamiento combinado ofrece la mejor sobrevida libre de enfermedad, aunque en la sobrevida global aún no ha mostrado un beneficio sustancial.¹⁰

Por lo anterior, es imprescindible realizar un estudio que muestre la evolución de nuestros pacientes sometidos a cirugía, analizando los factores clínicos, bioquímicos e histopatológicos de cada uno, correlacionándolos con la recurrencia bioquímica para, de esta forma, tener un panorama amplio del beneficio de la cirugía radical en nuestro medio.

OBJETIVO

Analizar la evolución de los pacientes sometidos a prostatectomía radical en nuestra institución en los últimos 15 años, por cáncer de próstata clínicamente localizado a través de análisis estadístico de los distintos factores clínicos de los pacientes que pueden tener relación con el riesgo de recurrencia bioquímica.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo y retrolectivo, de cohorte histórica. Se llevó a cabo un análisis de la experiencia de 15 años en prostatectomía radical por cáncer de próstata localizado. Se realizó revisión de los expedientes clínicos de pacientes llevados a prostatectomía radical retropúbica por cáncer de próstata clínicamente localizado en el periodo de junio de 1991 a agosto de 2006; se excluyeron pacientes que en el transoperatorio resultaran ser ganglios obturadores positivos o que en el estudio histopatológico resultaran ser tumores evanescentes. Se analizaron como variables independientes: edad, estadio clínico (examen digital rectal) de acuerdo con el TNM

2002, antígeno prostático inicial, estadio definitivo por histopatología, suma de Gleason de las biopsias y de la pieza quirúrgica, la presencia de enfermedad extraprostática, afección a vesículas seminales y como variables dependientes la recurrencia bioquímica y el tiempo libre de recurrencia.

A los pacientes que tenían 5 y 10 años de seguimiento, se les agrupó y realizó análisis de sobrevida, basándola en la recurrencia bioquímica con curvas de Kaplan-Meier y análisis con prueba de log-rank; se utilizó el programa estadístico STATA v 7. Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado por la Ley General de Salud en materia de investigación, determinando a este estudio como investigación sin riesgo.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 186 pacientes con adenocarcinoma de próstata clínicamente localizado propuestos para cirugía radical, de los cuales se excluyeron a siete por resultar tumores evanescentes (con cáncer en las biopsias, pero sin tumor detectable en la pieza quirúrgica) y 13 en los que la linfadenectomía pélvica resultó positiva, y 10 por encontrarse con expedientes incompletos. Para el inicio del estudio, la población general fue de 156 pacientes con adenocarcinoma de próstata confirmado por histopatología. Presentaban seguimiento promedio de 70 meses y edad promedio de 65 años de edad. La distribución respecto al estadio clínico, estadio patológico definitivo y su correlación con el estadio patológico definitivo se muestra en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Distribución de pacientes por estadio clínico y correlación con el estadio patológico definitivo

Estadio clínico	pT2a	pT2b	pT2c	pT3a	pT3b	pT4	Total
T1a	0	0	2	0	1	0	3 (2%)
T1b	0	2	1	0	0	1	4 (3%)
T1c	9	5	26	7	5	4	56 (36%)
T2a	4	9	20	9	6	3	51 (32%)
T2b	3	4	7	5	2	2	23 (15%)
T2c	3	1	3	3	6	3	19 (12%)
Total	19 (12%)	21 (14%)	59 (38%)	24 (15%)	20 (13%)	13 (8%)	156

Tabla 2. Distribución de pacientes por APE preoperatorio y correlación con estadio clínico.

Estadio clínico	APE 1-4	APE 4.1-10	APE 10.1-20	APE > 20
T1a	1	1	0	1
T1b	3	1	0	0
T1c	2	30	14	10
T2a	3	20	22	6
T2b	1	10	8	4
T2c	0	7	8	4
Total	10 (6%)	69 (45%)	52 (33%)	25 (16%)

La cifra de APE preoperatorio promedio fue de 15 ng/ml. La **Tabla 2** muestra la distribución de las cifras de APE en correlación con el estadio clínico. Al analizar la correlación entre la determinación del estadio clínico y el estadio patológico definitivo, se observó una falla en 35% de los casos para poder detectar enfermedad extraprostática, presentando subestadificación de por lo menos un peldaño en la clasificación TNM, en casi 90% de los casos.

La mortalidad global observada fue de seis casos (3.8%), y la mortalidad específica por cáncer de próstata fue de cinco casos (3.2%).

ANÁLISIS DE RECURRENCIA BIOQUÍMICA A CINCO AÑOS DE SEGUIMIENTO

Los pacientes que tenían al menos 60 meses de seguimiento fueron agrupados para que les fuera realizado análisis estadístico de recurrencia bioquímica, cumpliendo con el seguimiento 81 pacientes. Se presentó recurrencia bioquímica en 48 (59%), con un promedio de tiempo entre la cirugía y la recurrencia de 22 meses, mediante la prueba de log-rank se analizaron factores que pudieran ser de mayor riesgo para progresión.

Inicialmente se analizó si la edad menor de 60 años al momento de la cirugía representaba riesgo de progresión, sin encontrar diferencia significativa entre el grupo de menores de 60 y mayores (**Figura 1**). Para el análisis del APE inicial se agruparon pacientes con APE de 0 a 4 ng/ml, 4.1 a 10, 10.1 a 20 y 20.1 o mayor (**Figura 2**). No se observó diferencia significativa entre los grupos. Para el análisis del estadio clínico se agruparon en: incidentales (T1a-

T1b), T1c, T2a, T2b y T2c (**Figura 3**), observándose diferencia estadísticamente significativa, teniendo un mayor riesgo de recurrencia el grupo de incidentales y el estadio T2c ($p = 0.01$).

La escala de Gleason de las biopsias fue agrupada en: Gleason 1-5, 6, 7 (3+4), 7 (4+3), 8 o mayor (**Figura 4**), resultando un factor predictivo de progresión, siendo estadísticamente significativo ($p < 0.001$), mostrando diferencia a partir del Gleason 7. El análisis estadístico del Gleason en la pieza quirúrgica no mostró diferencias estadísticamente significativas a pesar de que las curvas de Kaplan-Meier presentaban comportamiento diferente para cada escala de gleason (**Figura 5**). Asimismo, el estadio clínico definitivo obtenido del análisis de la pieza quirúrgica mostró diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de estadios ($p < 0.001$) (**Figura 6**).

La presencia de enfermedad extraprostática, definida como extensión extracapsular, mostró mayor riesgo de recurrencia en aquellos que tenían enfermedad extraprostática ($p = 0.0001$) (**Figura 7**). La invasión a vesículas seminales fue otro factor que mostró riesgo estadísticamente significativo ($p = 0.0006$) (**Figura 8**). Finalmente, a través de un análisis multivariado se reunió a los pacientes en grupos de riesgo (D'Amico). Bajo riesgo: Gleason de biopsias de 6 o menor, APE preoperatorio de 10 ng/ml o menor y estadio clínico T2a o menor; riesgo intermedio: Gleason 7, APE entre 10 y 20 ng/ml, estadio clínico T2b; y alto riesgo: Gleason 8 o mayor, APE de 20 ng/ml o mayor y estadio clínico T2c; las curvas de Kaplan-Meier muestran comportamiento diferente (**Figura 9**); sin embargo, la prueba de log-

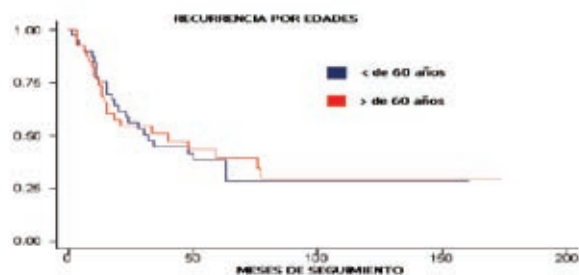


Figura 1. Recurrencia bioquímica de acuerdo con el grupo de edad menores y mayores de 60 años.

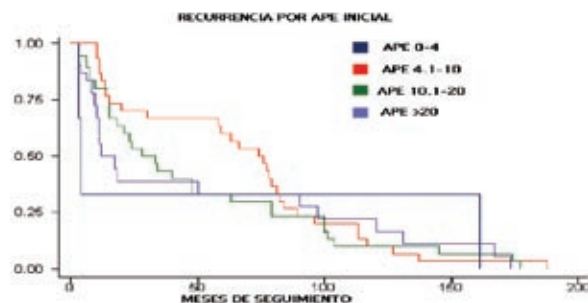


Figura 2. Recurrencia bioquímica de acuerdo con el APE preoperatorio, en análisis de seguimiento de cinco años.

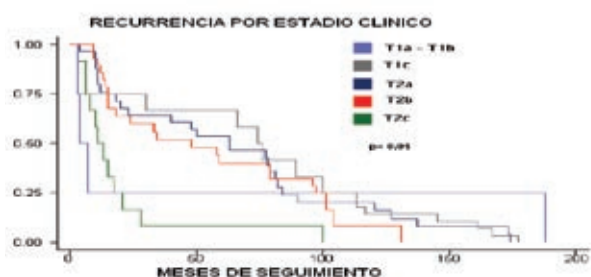


Figura 3. Recurrencia bioquímica por estadio clínico TNM 2002, en análisis de seguimiento de cinco años.



Figura 4. Recurrencia bioquímica de acuerdo con el puntaje de Gleason de la biopsia, en análisis de seguimiento de cinco años.

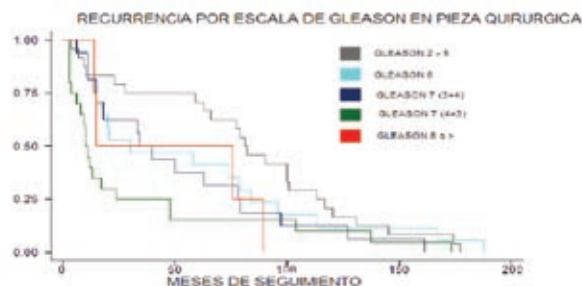


Figura 5. Recurrencia bioquímica de acuerdo con el puntaje de Gleason de la pieza quirúrgica (definitivo), en análisis de seguimiento de cinco años.

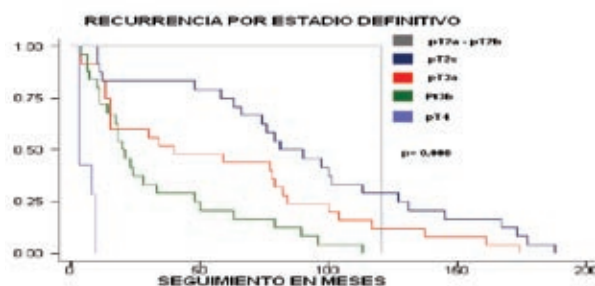


Figura 6. Recurrencia bioquímica de acuerdo con el estadio patológico definitivo, en análisis de seguimiento de cinco años.



Figura 7. Recurrencia bioquímica de acuerdo con la presencia de enfermedad extraprostática, en análisis de seguimiento de cinco años.

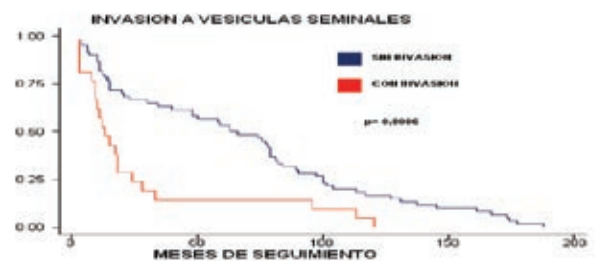


Figura 8. Recurrencia bioquímica en correlación con invasión a vesículas seminales, en análisis de seguimiento de cinco años.



Figura 9. Análisis multivariado de recurrencia bioquímica de acuerdo con los grupos de riesgo de D'Amico, bajo (T1a-T2a, APE menor a 10, Gleason 6 o menor), intermedio (T2b, APE menor de 20, Gleason 7) o alto (T2c, APE mayor de 20, Gleason 8 o mayor), en análisis de cinco años de seguimiento.

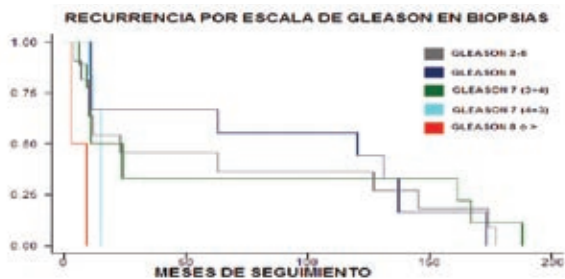


Figura 11. Recurrencia bioquímica de acuerdo con el puntaje de Gleason de la biopsia, en el seguimiento a diez años.

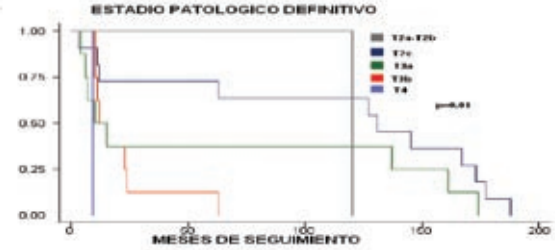


Figura 10. Análisis de diez años de seguimiento. Recurrencia bioquímica de acuerdo con el estadio patológico definitivo.

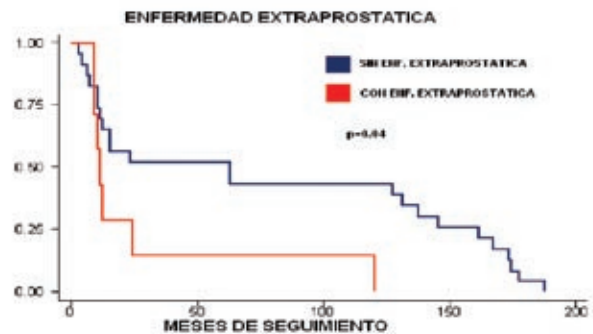


Figura 12. Recurrencia bioquímica correlacionada con la presencia de enfermedad extraprostática.

rank mostró una diferencia entre los tres grupos no significativa estadísticamente ($p=0.0512$).

Con el análisis realizado se determinaron como factores de recurrencia bioquímica el estadio clínico incidental (T1a-T1b) y T2c, el Gleason en biopsias 7 (4+3) o mayor, Gleason definitivo, estadio patológico definitivo T3a o mayor, así como la presencia de enfermedad extraprostática o invasión a vesículas seminales.

ANÁLISIS DE RECURRENCIA BIOQUÍMICA A DIEZ AÑOS DE SEGUIMIENTO

Los pacientes que tenían al menos 120 meses de seguimiento fueron agrupados para realizarles análisis estadístico de recurrencia bioquímica, cumpliendo este seguimiento 30 pacientes. Se presentó recurrencia bioquímica en 19 (63%), con un promedio de tiempo entre la cirugía y la recurrencia

de 17 meses, y como en el grupo de cinco años mediante la prueba de log-rank se analizaron factores que pudieran ser de mayor riesgo para progresión, encontrando que sólo mostraban diferencia estadísticamente significativa el estadio clínico definitivo (Figura 10), el Gleason de la biopsias (Figura 11), la presencia de enfermedad extraprostática e invasión a vesículas seminales (Figura 12).

DISCUSIÓN

Es complicado analizar una serie de casos con tantos años de seguimiento, ya que los criterios clínicos y quirúrgicos cambian, así como las indicaciones de tratamiento, que no son las mismas hoy que hace 15 años. Cuando se inició la cirugía radical de próstata en nuestra institución, se llevaban pacientes con APE elevado. Asimismo, la metodología de medición del APE cambió de inmunofluorescencia a

radioinmunoanálisis. A pesar de que en nuestra serie de casos es relativamente menor a la de otras series, como las de centros de referencia en Estados Unidos, el comportamiento clínico y la sobrevida se comportan de manera similar. La subestadificación y falta de concordancia entre el diagnóstico clínico y el estadio patológico son una muestra clara de que se requieren métodos diagnósticos auxiliares como la resonancia magnética con sonda endorrectal para disminuir la cantidad de cirugías en pacientes con enfermedad localmente avanzada.

Se ha descrito en la literatura que un factor importante en la consecución de márgenes libres en la resección es la experiencia del cirujano.¹¹ Nuestro hospital es formador de médicos residentes en el que participan en los procedimientos, factor que debe considerarse al evaluar los resultados de nuestra serie de casos.

CONCLUSIÓN

De acuerdo con el análisis de nuestros resultados, la tasa de recurrencia bioquímica es mayor a 50%, es decir, estamos dando un tratamiento subóptimo a más de la mitad de nuestros pacientes, teniendo que administrar terapias adyuvantes y complementarias, que elevan los costos y la morbilidad. Con los resultados mostrados recomendamos llevar a cirugía radical a pacientes con Gleason menor a 7, con estadios clínicos T2b o menor y que sean considerados en grupos de riesgo bajo a intermedio. El análisis de las variables posoperatorias como el Gleason y el estadio final nos deben indicar cuándo el paciente deberá recibir tratamiento complementario, siendo el Gleason 4+3 o mayor, estadio T2c o mayor susceptibles de poder recibir tratamientos con radioterapia, bloqueo hormonal o ambos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Solares ME, Soel J, Viveros JM, Rojas L, Pacheco C, Pérez R, Calderón F. Análisis de sobrevida en pacien-

- tes sometidos a prostatectomía radical, en población mexicana. Seguimiento a cinco años. *Rev Mex Urol*. 2004;64:54-66.
2. Crawford D. Prostate Cancer Annual Update 2005. Clinical care options. Postgraduate Institute for Medicine; pp 43-60.
3. Han M, Partin AW, Zhurak M, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2003;169(2):517-3.
4. Nelson JB, Lepor H. Prostate cancer: radical prostatectomy. *Urol Clin North Am*. 2003;30(4):703-23.
5. Amling CL. Biochemical recurrence after localized treatment. *Urol Clin North Am*. 2006;33(2):147-59.
6. Jewett MA, Fleshner N, Klotz LH, Nam RK, Trachtenberg J. Radical prostatectomy as treatment for prostate cancer. *CMJ*. 2003;168(1):44-5.
7. Sokoloff MH, Rinker-Schaeffer CW, Chung LW, Brenner CB. Adjuvant Therapy for men with high risk localized and locally advanced prostate cancer: Targeting disseminated tumor cells. *J Urol*. 2004;172:2539-44.
8. Kamat AM, Babaian K, Cheung MR, Naya Y, Huang S, Kuban D, Babaian RJ. Identification of factors predicting response to adjuvant therapy in patients with positive margins after radical prostatectomy. *J Urol*. 2003;170(5):1860-3.
9. Palapattu GS, Allaf ME, Trock BJ, Epstein JI, Walsh PC. Prostate specific antigen progression in men with lymph node metastases following radical prostatectomy: Results of long-term follow-up. *J Urol*. 2004;172:1860-4.
10. Powell IJ, Tangen CM, Miller GJ, Lowe BA, Carroll PR, Osswald MB, De Vere White R, Thompson IM, Crawford ED. Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy for clinical T3/T4 carcinoma of the prostate: 5- year followup, phase II southwest oncology group study 9109. *J Urol*. 2002;168(5):2016-9.
11. Hernandez DJ, Epstein JI, Trock BJ, Tsuzuki T, Carter HB, Walsh PC. Radical retropubic prostatectomy. How often do experienced surgeons have positive surgical margins when there is extraprostatic extension in the region of the neurovascular bundle? *J Urol*. 2005;173(2):446-9.