

Los márgenes quirúrgicos positivos disminuyen la supervivencia cáncer específica de los pacientes con cáncer de próstata tratados con prostatectomía radical: experiencia en un centro de tercer nivel en México

Ricardo Arceo-Olaiz¹, Jazmín de Anda-González², Shaddaí Urbina-Ramírez², Mariano Sotomayor de Zavaleta¹, Ricardo Castillejos-Molina¹, Fernando Gabilondo-Navarro¹, Guillermo Feria-Bernal¹ y Francisco Rodríguez-Covarrubias^{1*}

¹Departamento de Urología; ²Departamento de Patología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.

Resumen

Objetivo: Evaluar el impacto de los márgenes quirúrgicos positivos (MQP) en la supervivencia cáncer específica (SCE) de pacientes con cáncer de próstata (CaP) localizado tratados con prostatectomía radical (PR). **Métodos:** Analizamos retrospectivamente nuestra base de datos de CaP. Los pacientes fueron clasificados en grupo 1 (márgenes quirúrgicos negativos) y grupo 2 (MQP). Las laminillas fueron reevaluadas por una patóloga experta en CaP. El desenlace principal fue la SCE, analizada con el método de Kaplan-Meier y la prueba de Mantel-Cox. Con la prueba de riesgos proporcionales de Cox se determinaron los factores pronósticos. **Resultados:** Evaluamos 311 pacientes con CaP operados entre 1988 y 2011. El tiempo de seguimiento fue de 52.9 ± 43.2 meses. El grupo 1 constó de 214 y el grupo 2 de 97 individuos (MQP en 31%). Estos últimos tuvieron antígeno prostático específico (APE) y suma de Gleason más altos y estadio patológico más avanzado. La SCE a 10 años fue del 94 y 76% para los grupos 1 y 2, respectivamente ($p = 0.004$). En el análisis multivariado, los MQP y el estadio patológico fueron factores independientes de mortalidad por CaP. **Conclusión:** Los MQP y el estadio patológico avanzado en la pieza de prostatectomía deterioran la SCE en pacientes con CaP.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata. Prostatectomía. México. Análisis de supervivencia. Márgenes quirúrgicos.

Abstract

Objective: To assess the impact of positive surgical margins (PSM) on cancer-specific survival (CSS) of patients with clinically localized prostate cancer (PCa) treated with radical prostatectomy. **Methods:** We retrospectively analyzed our PCa database. Patients were classified in Group 1 (negative surgical margins) and Group 2 (PSM). An expert pathologist reevaluated all slides. The main outcome was CSS. We used Kaplan-Meier method and Mantel-Cox test for survival analysis as well as Cox proportional hazards test to determine risk factors of mortality. **Results:** 311 patients with PCa undergoing surgery from 1988 to 2011 were assessed. Follow-up time was 52.9 ± 43.2 months. Group 1 consisted of 214 and Group 2 of 97 individuals (PSM in 31%). The later had higher prostate-specific antigen and Gleason score, as well as more advanced pathological stage. The 10-year CSS was 94 and 76% for Groups 1 and 2, respectively ($p = 0.004$). On multivariate analysis, PSM and pathological stage predicted PCa related mortality. **Conclusion:** Surgical margin invasion and advanced pathological stage on prostatectomy specimen decrease CSS of patients with PCa.

KEY WORDS: Prostate cancer. Prostatectomy. Mexico. Survival analysis. Surgical margin.

Correspondencia:

*Francisco Rodríguez-Covarrubias
Departamento de Urología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga, 15
Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14000, México, D.F.
E-mail: francisco.rodriguez@quetzal.innsz.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 30-11-2012
Fecha de aceptación: 05-12-2012

Introducción

El cáncer de próstata sigue siendo la neoplasia maligna más frecuente en hombres en México¹. A pesar de que el escrutinio podría permitir la detección de la enfermedad en etapas tempranas², un número considerable de pacientes tendrá el riesgo de recurrencia y muerte. La PR es considerada la modalidad estándar para el manejo de esta enfermedad cuando se encuentra confinada a la glándula. A pesar de la efectividad que brinda, hasta un 30% de los pacientes experimentará recurrencia bioquímica (RB) después de 10 años de la cirugía³. Diversos factores pueden modificar el pronóstico y la evolución a largo plazo, y entre los más reconocidos se encuentran el estadio patológico, la escala de Gleason y el APE⁴.

Se define como un MQP a la presencia de células cancerosas sobre el borde entintado del espécimen de PR sobre el cual el cirujano ha cortado⁵. En series modernas, la frecuencia de este hallazgo es de 11-38% para todos los estadios patológicos⁶ y, aunque no necesariamente implica que existan células malignas sobre el lecho quirúrgico, su presencia se asocia con un mayor riesgo de RB⁷. La biología del tumor (volumen, distribución y agresividad) y los aspectos técnicos (tipo de abordaje, técnica quirúrgica y experiencia del cirujano) pueden modificar la frecuencia de los MQP. Aunque algunos investigadores han tratado de demostrar si la ubicación y el número de los MQP influyen en la evolución del CaP, los hallazgos son contradictorios⁸⁻¹¹.

De acuerdo al desenlace utilizado, existen diversas formas de evaluar el pronóstico a largo plazo de los pacientes con CaP, incluyendo: supervivencia global, supervivencia libre de recurrencia, ya sea clínica o bioquímica (SLRB), o SCE. Desafortunadamente, la RB puede ser un evento temprano en la historia natural de la enfermedad y reflejar de forma inexacta el desenlace final. Por tal motivo, nosotros sugerimos que el papel de los MQP, y de cualquier otro factor adverso, sea evaluado en términos de la SCE. A pesar de que un estudio demostró recientemente un incremento del 70% en el riesgo de muerte secundaria a CaP en pacientes con MQP¹², la información en este rubro sigue siendo escasa. De hecho, en nuestro país no existen datos al respecto. Por ello decidimos analizar el impacto que tienen los MQP en la SCE de una muestra de pacientes con enfermedad clínicamente localizada tratados con cirugía radical en nuestra institución.

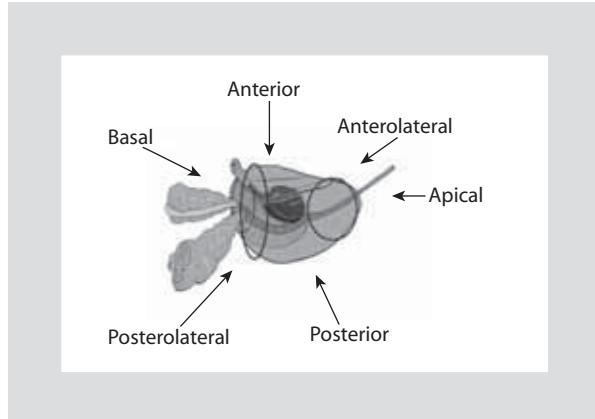


Figura 1. Localización de los MP.

Materiales y métodos

Analizamos de manera retrospectiva la base de datos de pacientes con CaP clínicamente localizado tratados con PR abierta de febrero de 1988 a junio de 2011. Todos los casos fueron manejados desde el inicio en nuestro instituto. Aquellos con información incompleta respecto a las variables clínicas e histopatológicas o al tiempo de seguimiento fueron excluidos de este análisis.

Los pacientes fueron clasificados en grupo 1, que incluyó a quienes tuvieron márgenes quirúrgicos negativos, y grupo 2, que tuvieron MQP. Se utilizó la definición aprobada en el último consenso de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) en el que un MQP se describió como: «La presencia de tumor que se extiende a la superficie entintada de la próstata sobre la que el cirujano ha cortado»¹³.

Las laminillas histopatológicas fueron reevaluadas por una patóloga experta en CaP (JdAG). Los nuevos hallazgos fueron comparados con los reportes originales, poniendo especial atención a la presencia de MQP, su número y localización. De acuerdo a la ubicación anatómica y con fundamento en el consenso de la ISUP, los MQP fueron clasificados en: apical, basal, anterior, posterior, anterolateral y posterolateral (Fig. 1).

Las variables incluidas en el análisis fueron el APE preoperatorio, la escala de Gleason, el estadio patológico y el estado de los márgenes quirúrgicos. Para determinar el estadio patológico se utilizó el sistema TNM 2009¹⁴. Se realizó un segundo análisis para demostrar si el número y la localización de los MQP afectaron la SCE. El número se catalogó como único o múltiple (dos o más MQP).

Se aplicaron las pruebas de T de Student y Chi-cuadrado para comparar promedios y proporciones,

Tabla 1. Características preoperatorias e histopatológicas

	Grupo 1 (n = 214)	Grupo 2 (n = 97)	Valor de p
Edad (años)	64.7 ± 6.5	63.7 ± 7.1	0.2
APE inicial (ng/ml)	11.1 ± 9.1	15.5 ± 15.1	0.001
Estadio patológico			
pT2	159 (76.8%)	55 (52%)	0.0002
pT3a	20 (9.6%)	15 (14.4%)	
pT3b	21 (10.1%)	26 (25%)	
N+	7 (3.4%)	8 (7.7%)	
Escala de Gleason			
≤ 6	110 (53.1%)	33 (31.7%)	< 0.0001
7	72 (34.8%)	36 (34.6%)	
≥ 8	25 (12.1%)	35 (33.6%)	

respectivamente. La SLRB y SCE fueron estimadas, de forma actuarial, mediante el método de Kaplan-Meier, y los resultados comparados con la prueba de Mantel-Cox. Se consideró RB un valor postoperatorio de APE ≥ 0.4 ng/ml¹⁵. La SLRB fue calculada desde el momento de la cirugía hasta la detección de RB, mientras que la SCE fue calculada hasta la muerte ocasionada por CaP.

Los análisis univariado y multivariado con la prueba de riesgos proporcionales de Cox fueron utilizados para determinar los factores pronósticos asociados con el riesgo de RB y mortalidad secundaria a CaP. Un valor de $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo. Todas las pruebas se llevaron a cabo con StatView para Windows (Cary, NC, EE.UU.).

Resultados

Durante el periodo de estudio, 357 pacientes con CaP clínicamente localizado fueron tratados quirúrgicamente en nuestro instituto. De estos, 311 tuvieron información completa y fueron incluidos en el análisis. La mayoría (76.8%) tuvo enfermedad patológicamente localizada (Tabla 1). El tiempo promedio de seguimiento fue de 52.9 ± 43.2 meses (mediana 42, rango 3-208 meses). Se contó con laminillas para reevaluación en el 84%; siete casos que en el reporte original tenían MQP fueron reclasificados por tener márgenes quirúrgicos negativos en la revisión. Por lo tanto, el grupo 1 constó de 214 y el grupo 2 de 97 individuos, resultando en una frecuencia de MQP del 31%. En 39 pacientes (40%) solo un margen estuvo involucrado, mientras que el resto tuvo múltiples MQP. El sitio más frecuente fue el ápex (Tabla 2).

Las características preoperatorias e histopatológicas se detallan en la tabla 1. Como era de esperarse, los pacientes del grupo 2 tuvieron enfermedad más agresiva, ya que tuvieron valores más elevados de APE ($p = 0.001$), estadio patológico más avanzado ($p = 0.0002$) y mayor suma de Gleason ($p < 0.0001$).

Supervivencia libre de recurrencia bioquímica

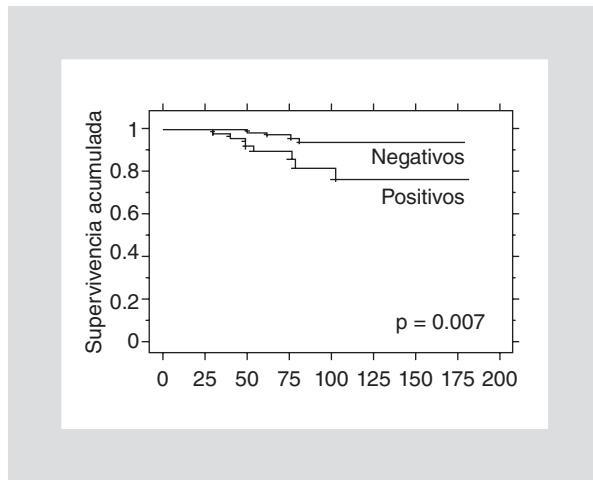
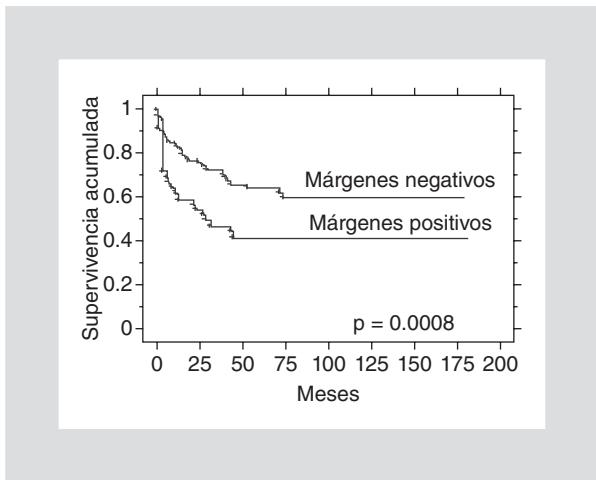
La SLRB a 10 años fue del 60% para los pacientes del grupo 1 y del 41% para el grupo 2 ($p = 0.0008$) (Fig. 2). De acuerdo al estadio patológico, la SLRB fue del 59, 51, 45 y 17% para los estadios pT2, pT3a, pT3b y ganglios positivos (N+), respectivamente ($p < 0.0001$).

En el análisis univariado los factores asociados con el riesgo de RB fueron un valor de APE ≥ 10 ng/ml, escala de Gleason ≥ 8 , el estadio patológico y la presencia de MQP. En el análisis multivariado el factor

Tabla 2. Localización de los MQP en 311 casos de PR*

Localización	Número
Ápex	39
Base	21
Anterior	23
Posterior	31
Anterolateral	6
Posterolateral	12

*Se incluyen pacientes con más de un margen positivo.



que confirió mayor riesgo de RB fue la escala de Gleason (Tabla 3).

Supervivencia cáncer específica

La supervivencia cáncer específica a 10 años fue del 94% en el grupo 1 y del 76% en el grupo 2 ($p = 0.004$) (Fig. 3). En un análisis adicional que incluyó solo a los pacientes del grupo 2, la SCE fue del 87% en aquellos con un solo MQP y del 53% en aquellos con múltiples MQP ($p = 0.07$). La localización de los MQP no modificó estadísticamente la SCE. De acuerdo al estadio patológico, la SCE fue del 95, 91, 80 y 54% en los estadios pT2, pT3a, pT3b y N+, respectivamente ($p = 0.0002$).

En el análisis univariado, los factores asociados con el riesgo de muerte por cáncer fueron un valor de APE ≥ 10 ng/ml, escala de Gleason ≥ 8 , estadio patológico avanzado y presencia de MQP. En el análisis multivariado, la presencia de MQP y estadio patológico avanzado fueron predictores independientes de la SCE (Tabla 4).

Discusión

La prostatectomía radical es el estándar en el manejo del CaP confinado a la próstata. A pesar de ofrecer buenos resultados a largo plazo, algunos pacientes, principalmente aquellos con riesgo intermedio o alto de la clasificación de D'Amico¹⁶, experimentarán RB después del tratamiento con intento curativo. Los factores que pueden modificar el pronóstico son el APE inicial, el estadio patológico y la suma de Gleason en el espécimen de prostatectomía^{17,18}. Otras características involucradas son la presencia de invasión linfovascular y los MQP. Nuestros resultados muestran una frecuencia de MQP que, a pesar de ser similar a la reportada en la literatura internacional (11-38%), puede considerarse alta⁶. Existen dos tipos de MQP: iatrogénicos y no iatrogénicos⁵. Los primeros están relacionados directamente con la técnica quirúrgica y la experiencia del cirujano¹⁹, en tanto que los últimos dependen de la agresividad de la enfermedad. A pesar

Tabla 3. Análisis univariado y multivariado para la evaluación de la SLRB

	Univariado	Multivariado	
	Valor de p	RR [IC 95%]	Valor de p
APE ≥ 10 ng/ml	< 0.0001	1.75 [1.15-2.68]	0.009
Escala de Gleason ≥ 8	< 0.0001	2.26 [1.42-3.58]	0.0005
MQP	0.001	1.20 [0.78-1.83]	0.39
Estadio patológico	< 0.0001	1.32 [1.08-1.62]	0.006

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

Tabla 4. Análisis univariado y multivariado para la evaluación de la SCE

	Univariado	Multivariado	
	Valor de p	RR [IC 95%]	Valor de p
APE ≥ 10 ng/ml	0.05	2.14 [0.42-10.85]	0.35
Escala de Gleason ≥ 8	0.01	1.12 [0.32-3.87]	0.85
MQP	0.01	3.68 [1.05-12.85]	0.04
Estadio patológico	0.0001	2.27 [1.31-3.92]	0.003

de que su frecuencia ha disminuido de 40 a 10% en CaP localizado, en enfermedad localmente avanzada se ha mantenido en 25% o más²⁰. Un MQP aislado no se traduce necesariamente en que hayan quedado células neoplásicas en el lecho quirúrgico; no obstante, cuando se presentan en compañía de otras características adversas, el riesgo de recurrencia es mayor⁷.

Nuestros resultados confirman que los pacientes con MQP tienen tumores más agresivos, con cifras más elevadas de APE, mayor suma de Gleason y estadio patológico más avanzado. De hecho, en nuestra casuística la frecuencia de MQP en estadio pT2 no supera el 25%, mientras que en caso de invasión a vesículas seminales (pt3b) puede rebasar el 55%, resultados que hemos reportado previamente¹⁸. La ubicación más común fue el ápex, lo cual coincide con otros reportes y parece ser independiente del abordaje utilizado (abierto, laparoscópico o robótico)²¹. Este factor no modificó la supervivencia, en parte por la diversidad de ubicaciones anatómicas y el número de casos. En estudios con más pacientes, un MQP basal (invasión microscópica al cuello vesical) ha sido considerado un factor de mal pronóstico¹⁰. En una serie de 1,480 casos, Rodríguez-Covarrubias, et al. analizaron el papel pronóstico de los MQP en el cuello vesical (invasión microscópica), y encontraron que este hallazgo implica un riesgo de recurrencia similar al que confiere la extensión extraprostática²².

Al analizar la supervivencia respecto al número de MQP, notamos una tendencia estadística hacia una mejor SCE en los pacientes con un solo margen involucrado en comparación con los que tuvieron múltiples MQP. Es probable que este resultado sea más relevante al tener una muestra más grande y con mayor tiempo de seguimiento. Por otra parte, la verdadera implicación de la extensión de los márgenes es controvertida. En el reciente consenso de la ISUP se encontró que solo el 40% de los patólogos reportan este

hallazgo y, aunque existen diversas definiciones^{23,24}, algunos investigadores han demostrado que este aspecto se asocia con un mayor riesgo de RB.

La reevaluación de las laminillas permitió que siete pacientes con MQP fueran reclasificados, lo cual demuestra que la revisión minuciosa por un patólogo con amplia experiencia en el área incrementa la precisión diagnóstica.

Aun cuando el papel de los MQP como factor de riesgo para RB ha sido ampliamente discutido, nosotros consideramos que este desenlace no refleja necesariamente el verdadero comportamiento de la enfermedad y que el impacto debería medirse en términos de la SCE. A pesar de que la información a este respecto es limitada, se ha demostrado que los MQP incrementan en un 70% el riesgo de muerte por CaP¹². En nuestro análisis, los pacientes del grupo 2 tuvieron una menor supervivencia a 10 años, y en el análisis multivariado la presencia de MQP fue el factor que confirió mayor riesgo de mortalidad por CaP. Por otra parte, el manejo que debe recomendarse a un paciente con MQP después de PR continúa siendo motivo de debate. No obstante, la información derivada de un ensayo clínico controlado y multicéntrico auspiciado por la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) parece sugerir que este tipo de pacientes podría beneficiarse de radioterapia externa adyuvante²⁵.

Nuestro estudio tiene ciertas debilidades derivadas del carácter retrospectivo del análisis, el número limitado de pacientes y el corto tiempo de seguimiento. Es probable que nuestros resultados cobren mayor relevancia con una mayor muestra de pacientes y seguimiento mayor. Sin embargo, después de hacer una búsqueda bibliográfica exhaustiva, creemos que esta serie es de las pocas en México que reporta los resultados oncológicos a mediano plazo en relación con los márgenes quirúrgicos en pacientes con CaP tratados

quirúrgicamente. Además, ningún estudio en nuestro país incluye en su metodología la revisión de laminillas por un solo patólogo experto en CaP. En una publicación reciente de 115 casos de PR laparoscópica, la frecuencia de MQP fue del 3.5%²⁶. Cabe destacar que el 97.4% de los casos tenía enfermedad confinada a la próstata, definida como un estadio patológico pT2c o menor, lo cual podría explicar la baja frecuencia de invasión a los márgenes quirúrgicos²⁶. Por el contrario, otro análisis reportó MQP casi en el 50% de un total de 65 pacientes tratados con PR abierta²⁶. De ellos, más de la mitad (53.8%) tuvo enfermedad localmente avanzada, definida como un estadio patológico pT3a o mayor²⁷. En ninguno de los dos estudios se informan los resultados oncológicos a largo plazo. En otro estudio reciente se analizaron los resultados del manejo quirúrgico de 145 pacientes con CaP en etapa temprana (estadio clínico cT2c o menor) con una tasa de MQP del 8.9%²⁸. Con un tiempo promedio de seguimiento de 30 meses (rango 2-60 meses), el desenlace evaluado fue el periodo libre de enfermedad, y no se realizó un análisis multivariado para determinar los factores que pudieran deteriorar el pronóstico²⁸.

Demostrar una asociación independiente entre los MQP y la mortalidad secundaria a CaP agrega valor a nuestro estudio. Por otra parte, la reevaluación sistemática de laminillas por un patólogo experto en el área permite disminuir los sesgos derivados de la variabilidad entre observadores, lo cual es una ventaja adicional de nuestro trabajo. No obstante, estos resultados deben confirmarse con un estudio que incluya un mayor número de pacientes con más tiempo de seguimiento.

En resumen, el estado de los márgenes quirúrgicos y el estadio patológico en la pieza de prostatectomía son factores que pueden deteriorar la supervivencia en pacientes con CaP. Ya que los MQP dependen de la técnica quirúrgica y de la experiencia del cirujano, son el único factor que puede controlarse y modificarse para mejorar el pronóstico a largo plazo del CaP. Nuestros resultados deben tomarse con precaución, ya que reflejan la evolución de un grupo de pacientes tratados en un solo centro a nivel nacional y no necesariamente se pueden transponer a otras instituciones.

Bibliografía

- International Agency for Research on Cancer. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>. Consultado el 9 de marzo de 2012.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Eng J Med.* 2012;366:981-90.
- Han M, Partin AW, Zahurak M, et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2003;169:517-23.
- Swanson GP, Basler JW. Prognostic factors for failure after prostatectomy. *J Cancer.* 2011;2:1-19.
- Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, et al. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2005;216:34-63.
- Montironi R, Cheng L, Mazzucchelli R, et al. Pathological definition and difficulties in assessing positive margins in radical prostatectomy specimens. *BJU Int.* 2009;102:286-8.
- Swanson GP, Lerner SP. Positive margins after radical prostatectomy: Implications for failure and role of adjuvant treatment. *Urol Oncol.* En prensa 2011. DOI:10.1016/j.urolonc.2006.06.003.
- Eastham JA, Kuroiwa K, Ohori M, et al. Prognostic significance of location of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urology.* 2007;70:965-9.
- Saether T, Sorlien LT, Viset T, et al. Are positive surgical margins in radical prostatectomy specimens an independent prognostic marker? *Scand J Urol Nephrol.* 2008;42:514-21.
- Blute ML, Bostwick DG, Bergstrahl EJ, et al. Anatomic site-specific positive margins in organ-confined prostate cancer and its impact on outcome after radical prostatectomy. *Urology.* 1997;50:733-9.
- Sofer M, Hamilton-Nelson KL, Civantos F, et al. Positive surgical margins after radical prostatectomy: the influence of site and number on progression. *J Urol.* 2002;167:2453-6.
- Wright JL, Dalkin BL, True LD, et al. Positive surgical margins at radical prostatectomy predict prostate cancer specific mortality. *J Urol.* 2010;183:2213-8.
- Tan PH, Cheng L, Srigley JR, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 5: surgical margins. *Mod Pathol.* 2011;24:48-57.
- Sabin LH, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors UICC International Union Against Cancer. 7.^a ed. Wiley-Blackwell 2009 Dec; p. 243-8.
- Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol.* 2006;24:3973-8.
- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280:969-74.
- Han M, Partin AW, Pound CR, et al. Long-term biochemical disease-free and cancer specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin N Am.* 2001;28:555-65.
- Castillejos-Molina RA, Rodríguez-Covarrubias F, Sotomayor-De-Zavala M, et al. Supervivencia después de prostatectomía radical en pacientes con cáncer de próstata e invasión a vesículas seminales. *Rev Invest Clin.* 2008;60:360-4.
- Chuang AY, Nielsen ME, Hernández DJ, et al. The significance of positive surgical margin in areas of capsular incision in otherwise organ confined disease at radical prostatectomy. *J Urol.* 2007;178:1306-10.
- Han M, Partin AW, Chan DY, et al. An evaluation of the decreasing incidence of positive surgical margins in a large retropubic prostatectomy series. *J Urol.* 2004;171: 23-6.
- Smith Jr JA, Chan RC, Chang SS, et al. A comparison of the incidence and location of positive surgical margins in robot assisted laparoscopic radical prostatectomy and open retropubic radical prostatectomy. *J Urol.* 2007;178:2385-9.
- Rodríguez-Covarrubias F, Larré S, Dahan M, et al. Prognostic significance of microscopic bladder neck invasion in prostate cancer. *BJU Int.* 2008;103:758-61.
- Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, et al. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 1996;20:286-92.
- Lake AM, Change H, Wood Jr DP. Focal positive surgical margins decrease disease-free survival after radical prostatectomy even in organ-confined disease. *Urology.* 2010;76:1212-7.
- Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy. *EORTC 22911. J Clin Oncol.* 2007;25:4178-86.
- López-Verdugo JF, Vargas-Valtierra P, Fernández-González AH, et al. Prostatectomía radical laparoscópica: experiencia de 115 casos en dos años. *Rev Mex Urol.* 2009;69:98-103.
- Soel Encalada JM, Solares Sánchez ME, Morales Montor G, et al. Porcentaje de fragmentos positivos en biopsias de próstata y su relación con márgenes quirúrgicos positivos en pacientes sometidos a prostatectomía radical en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González". *Rev Mex Urol.* 2005;65:331-5.
- Torres Mercado LO, Maldonado Alcaraz E, Serrano Brambila E, et al. Prostatectomía radical, 10 años de experiencia quirúrgica en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. *Bol Col Mex Urol.* 2011;26:102-6.