
ARTÍCULO ORIGINAL

Supervivencia después de prostatectomía radical en pacientes con cáncer de próstata e invasión a vesículas seminales

Ricardo Alonso Castillejos-Molina,* Francisco Rodríguez-Covarrubias,* Mariano Sotomayor de Zavaleta,* Norma Uribe-Uribe,** Leonardo Saúl Lino,** Guillermo Feria-Bernal*

Departamentos de * Urología y ** Patología.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Survival after radical prostatectomy in patients with prostate cancer and seminal vesicle invasion

ABSTRACT

Objective. To assess the outcome of patients with clinically localized prostate cancer (PCa) and seminal vesicle invasion (SVI) in the radical prostatectomy (RP) specimen. **Material and methods.** 212 patients with clinically localized PCa underwent RP at our institution from 1988 to 2007. SVI (stage pT3bN0M0 of the TNM 2002 system) was demonstrated in 40 (18.9%). **Results.** Patients with SVI and PSA < 10 ng/mL had better prognosis than those with a PSA ≥ 10 ng/mL, with a 5-year biochemical progression-free survival (bPFS) of 68.2% and 19.9%, respectively ($p = 0.008$). In univariate analysis, an initial prostate specific antigen (PSA) ≥ 10 ng/mL ($p = 0.01$) and preoperative high risk group ($p = 0.05$) were related to the likelihood of biochemical failure. In multivariate analysis, only PSA remained independently associated to the risk of biochemical recurrence. **Conclusions.** In the present study, the frequency of SVI was 18.9%. SVI confers a poor prognosis. Preoperative PSA ≥ 10 ng/mL was associated to the risk of biochemical recurrence.

Key words. Prostate cancer. Seminal vesicle invasion. Radical prostatectomy.

RESUMEN

Objetivo. Conocer la supervivencia de pacientes con CaP clínicamente localizado, en quienes se demostró IVS después de la PRR. **Material y métodos.** Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo de 212 pacientes tratados con PRR por CaP clínicamente localizado en nuestro instituto de 1988 a 2007. En el análisis patológico definitivo, identificamos a 40 (18.9%) pacientes con invasión a vesículas seminales (pT3bN0M0), de acuerdo al sistema TNM 2002. **Resultados.** Los pacientes con IVS y APE menor a 10 ng/mL mostraron mejor evolución en comparación al grupo con APE ≥ 10 ng/mL, con SLRB a 5 años de 68.2% y 19.9%, respectivamente ($p = 0.008$). En el análisis univariado un APE preoperatorio ≥ 10 ng/mL ($p = 0.01$) y el grupo con criterios de riesgo preoperatorio alto ($p = 0.05$) se asociaron con riesgo de recurrencia bioquímica. En el análisis multivariado, sólo el APE preoperatorio mantuvo una asociación independiente con la posibilidad de recurrencia bioquímica. **Conclusiones.** Identificamos una frecuencia de 18.9% de invasión a vesículas seminales. Los pacientes con IVS y APE menor a 10 ng/mL tienen mejor pronóstico que aquellos con APE ≥ 10 ng/mL. El APE preoperatorio es un factor que predice en forma independiente la posibilidad de recurrencia bioquímica.

Palabras clave. Cáncer de próstata. Invasión a vesículas seminales. Prostatectomía radical.

INTRODUCCIÓN

La Invasión a Vesículas Seminales (IVS) por Cáncer de Próstata (CaP) en especímenes de Prostatectomía Radical Retropárica (PRR), se asocia con un mal pronóstico. La frecuencia de este hallazgo es de 8.4 a 26%, dependiendo de las series analizadas.¹⁻⁴

Aunque la determinación rutinaria del APE para la detección temprana de CaP ha permitido que la mayoría de los pacientes sean diagnosticados en estadios clínicos tempranos, el riesgo de IVS es aún alto y continúa siendo un factor de mal pronóstico, ya que incrementa la posibilidad de recurrencia bioquímica, local y sistémica. Esta situación parece ser me-

nor en series contemporáneas, debido en parte a una mejor selección de los pacientes, al perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas y al uso de nuevas modalidades de tratamiento adyuvante. Los reportes nacionales con los que contamos^{3,4} constan de pacientes en diversos estadios patológicos y con un número limitado de casos con IVS (15 y 6 pacientes, respectivamente), lo que dificulta hacer un análisis preciso respecto al pronóstico de este grupo de pacientes. El objetivo de este estudio fue conocer la sobrevida de aquellos con CaP clínicamente localizado, en quienes se demostró IVS después de la PRR.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo de 212 pacientes tratados con PRR por CaP clínicamente localizado en nuestra institución de 1988 a 2007. En el análisis patológico definitivo fueron identificados 40 pacientes (18.9%) con IVS (estadio pT3b de acuerdo al sistema TNM 2002). Ésta fue definida como la invasión a la pared muscular de las vesículas seminales, ya sea a través de diseminación intraprostática por los conductos eyaculadores o bien a través de extensión extraprostática (EEP). En el análisis se incluyó sólo a aquellos pacientes tratados quirúrgicamente y que no recibieron tratamiento neoadyuvante o adyuvante, y que contaran con expediente clínico completo. El seguimiento consistió en la determinación del APE y tacto rectal cada tres meses el primer año después de la cirugía, cada seis meses el segundo año y cada año posteriormente. Las variables clínicas analizadas fueron APE inicial, estadio clínico y suma de Gleason de la biopsia. Con base en estos parámetros, se integraron tres grupos de riesgo según la clasificación de D'Amico, *et al.*⁵ para predecir la posibilidad de recurrencia bioquímica: Grupo 1 (Riesgo bajo): APE < 10 ng/mL, Gleason de 2 a 6 y estadio cT1-2a; Grupo 2 (Riesgo intermedio): APE 10-20 ng/mL, Gleason 7 y/o estadio cT2b, y Grupo 3 (Riesgo alto): APE > 20 ng/mL, Gleason 8 a 10 y/o estadio cT2c -T3. Las variables patológicas estudiadas fueron EEP, lado de la IVS (unilateral vs. bilateral), nivel de la invasión (apical vs. basal) y márgenes quirúrgicos. Se definió como recurrencia bioquímica, dos determinaciones de APE postoperatorio > 0.4 ng/mL.

Análisis estadístico

La sobrevida libre de recurrencia bioquímica (SLRB) se evaluó con el método de Kaplan-Meier y la comparación de los grupos se llevó a cabo me-

diente la prueba de Log-rank. La asociación de las variables clínicas y patológicas con la posibilidad de recurrencia se evaluó mediante análisis univariado y multivariado utilizando modelos de regresión logística. Se consideró como resultado estadísticamente significativo una $p < 0.05$. Los diversos análisis se realizaron con el programa StatView versión 5.0 (SAS Institute, Cary, N.C., E.U.A.).

RESULTADOS

La edad promedio fue de 61.4 ± 7.4 años (rango 44-74) y el APE fue de 22.65 ± 21.21 ng/mL (rango 1.5-92.8). Veintiséis pacientes (65%) tuvieron una edad menor a 65 años; 11 (27.5%) tuvieron un APE inicial < 10 ng/mL y 29 (72.5%) ≥ 10 ng/mL. Al momento del diagnóstico, 19 (47.5%) se encontraron

Cuadro 1. Características clínicas y patológicas de 40 pacientes con cáncer de próstata e invasión a vesículas seminales.

Variables	No.	%
Clínicas		
• Edad		
< 65	26	65
≥ 65	14	35
• APE (ng/mL)	22.65 ± 21.21	-
• Estadio Clínico		
cT1a-c	19	47.5
cT2a-c	21	52.5
• Gleason de biopsia		
≤ 6	16	40
7	16	40
≥ 8	8	20
• Grupo de riesgo		
Bajo	4	10.0
Intermedio	17	42.5
Alto	19	47.5
Patológicas		
• Extensión extraprostática		
Negativa	37	92.5
Positiva	3	7.5
• Invasión ganglionar		
Negativa	32	80
Positiva	8	20
• Márgenes quirúrgicos		
Negativos	18	45
Positivos	22	55
• Suma de Gleason final		
≤ 6	11	27.5
7	14	35.0
≥ 8	15	37.5

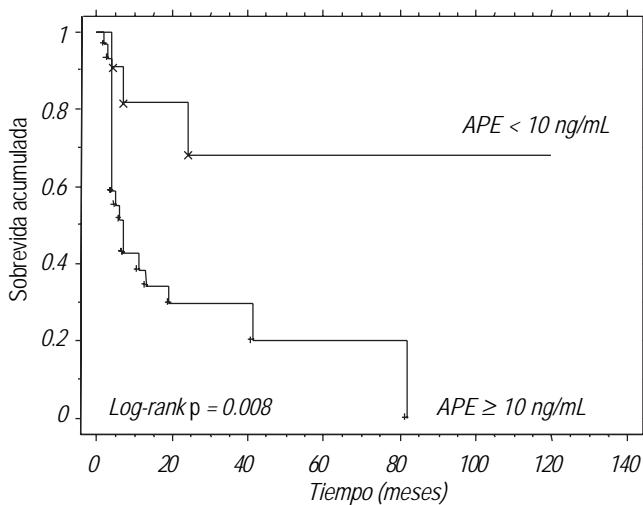


Figura 1. Sobrevida de 40 pacientes con cáncer de próstata e invasión a vesículas seminales de acuerdo al nivel de APE preoperatorio.

Cuadro 2. Análisis univariado y multivariado para predecir el riesgo de recurrencia bioquímica en 40 pacientes con cáncer de próstata e invasión a vesículas seminales.

	Univariado Valor de <i>p</i>	Multivariado RR [IC 95%]	Valor de <i>p</i>
APE ≥ 10 ng/mL	0.01	5.62 [1.13-28.0]	0.03
Gleason definitivo ≥ 8	0.18	-	-
Invasión apical vs. basal	0.43	-	-
Invasión uni vs. bilateral	0.77	-	-
Márgenes quirúrgicos	0.89	-	-
Invasión ganglionar	0.10	-	-
Grupo de riesgo alto	0.05	2.71 [0.64 - 11.46]	0.17

en estadio clínico T1a-c y 21 (52.5%) en T2a-c. Se demostró una suma de Gleason definitiva ≤ 6, 7 y ≥ 8 en 11 (27.5%), 14 (35%) y 15 (37.5%) casos respectivamente. Cuatro pacientes (10%) estuvieron en el grupo de bajo riesgo, 17 (42.5%) grupo intermedio y 19 (47.5%) grupo de alto riesgo. Veintidós pacientes (55%) presentaron márgenes quirúrgicos positivos, tres (7.5%) tuvieron EEP y ocho (20%) invasión a ganglios linfáticos (Cuadro 1). La IVS se presentó en el extremo libre de las vesículas seminales (apical) en 51.2% y basal en 48.8%. La IVS fue bilateral en 72.5% de los casos.

La SLRB a 5 y 10 años de los pacientes con IVS fue de 34% y 17%, respectivamente. Al clasificarlos de acuerdo al nivel preoperatorio de APE < 10 y ≥ 10 ng/mL, la SLRB a 5 años fue de 68.2% y 19.9%, respectivamente (*p* = 0.008, Figura 1). No hubo diferencia en la SLRB al realizar el análisis de acuerdo

al nivel de IVS (apical vs. basal, *p* = 0.39) o a los lados afectados (unilateral vs. bilateral, *p* = 0.74). En el análisis univariado un APE preoperatorio ≥ 10 ng/mL (*p* = 0.01) y el grupo de riesgo preoperatorio alto (*p* = 0.05) se asociaron con una mayor posibilidad de recurrencia bioquímica. En el análisis multivariado, sólo el APE ≥ 10 ng/mL mantuvo una asociación independiente con el riesgo de recurrencia bioquímica (Cuadro 2).

DISCUSIÓN

Diferentes mecanismos fisiopatológicos han sido propuestos para explicar las vías que favorecen la IVS por CaP. Las dos teorías principales indican que ésta es ocasionada por extensión intraprostática a través de los conductos eyaculadores o por EEP vía los espacios perineurales, lo cual resulta en un crecimiento tumoral periprostático que favorece la penetración de la pared muscular de las vesículas seminales,⁶⁻⁸ considerada como la más frecuente por algunos autores.⁹ En 1989, Wheeler¹⁰ propuso una clasificación de acuerdo al nivel de invasión: el tipo I: a lo largo de los conductos eyaculadores; tipo IIa, directamente a la base de la próstata; tipo IIb, a través de tejido periprostático; y el tipo III, secundaria a metástasis sin evidencia de invasión por contigüidad. Usando esta clasificación, algunos autores han sugerido que el mecanismo de IVS tiene impacto en el comportamiento clínico y bioquímico de la enfermedad y por consecuencia en el pronóstico del paciente.^{11,12} Sin embargo, estos hallazgos no fueron corroborados en nuestro análisis, ya que los pacientes con invasión a la porción basal de las vesículas seminales tuvieron una SLRB similar a la de aquellos con invasión a la porción libre (apical) de las mismas.

En un reporte previo de nuestra institución,³ encontramos una frecuencia de IVS de 13.8% (15 pacientes de un total de 109). Por otra parte, Solares, *et al.*⁴ reportaron una serie de 63 pacientes con seguimiento completo a 5 años, donde seis pacientes (9.5%) presentaron IVS. Ambas series tienen un número limitado de casos y no es posible establecer el pronóstico con base en estos hallazgos. En el análisis actual encontramos una frecuencia de IVS de 18.9% (40 pacientes), la cual es similar a lo descrito en la literatura nacional e internacional (8.4 a 26%).

Los pacientes con IVS y APE menor a 10 ng/mL mostraron una mejor evolución en comparación con aquellos que tuvieron un APE ≥ 10 ng/mL, con una SLRB a 5 años de 68.2% y 19.9%, respectivamente

($p = 0.008$). En el análisis univariado, un APE preoperatorio ≥ 10 ng/mL ($p = 0.01$) y el grupo de riesgo preoperatorio alto ($p = 0.05$) se asociaron con mayor riesgo de recurrencia bioquímica. En el análisis multivariado, sólo el APE preoperatorio mantuvo una asociación independiente con la posibilidad de recurrencia bioquímica.

Al analizar la evolución de pacientes con características similares a los nuestros, Salomon⁸ y Bloom¹³ demostraron que el APE preoperatorio, la suma de Gleason final y los márgenes quirúrgicos son factores determinantes en la progresión de la enfermedad. Con base en estos hallazgos es posible que este grupo de pacientes pueda beneficiarse de tratamiento adyuvante inmediato. No obstante, aunque se sabe que la radioterapia adyuvante ofrece un mejor control bioquímico y local de la enfermedad, aún no se ha demostrado que tenga un impacto en la supervivencia global,¹³⁻¹⁸ por lo que su aplicación continua siendo controversial. Recientemente, dos estudios prospectivos, y aleatorizados,¹⁹⁻²² evaluaron el uso de radioterapia inmediata en pacientes con enfermedad localmente avanzada tratados inicialmente con PRR. En ambos se demostró mejoría en el control bioquímico y local de la enfermedad, sin alcanzar una ventaja en la supervivencia global. Sin embargo, el grupo de pacientes que recibió RT inmediata, experimentó mayor toxicidad. Por otra parte, algunos investigadores como Lieberman²³ y Zinke²⁴ han recomendado el uso de terapia hormonal adyuvante de manera temprana, con lo que es posible disminuir el riesgo de recaída bioquímica y el desarrollo de enfermedad metastásica. Con base en lo anterior, Eulau, *et al.*²⁵ reportaron una SLRB a 5 años del 56% en aquellos pacientes tratados con radioterapia y bloqueo hormonal adyuvante en forma combinada.

Clinicamente, es difícil determinar la presencia de IVS, ya que los hallazgos del tacto rectal, los estudios de imagen o las biopsias dirigidas, carecen de exactitud para dicho propósito; por tal motivo, algunos investigadores han desarrollado instrumentos estadísticos (nomogramas) con los que se pretende determinar, con mayor precisión, la posibilidad de IVS en forma preoperatoria.²⁶⁻²⁸

Reconocemos que nuestro estudio tiene algunas limitantes como el carácter retrospectivo del análisis y sobre todo el número reducido de pacientes, lo cual impidió documentar el valor pronóstico de otras características de la IVS. Epstein, *et al.*¹² demostraron que la magnitud de la IVS (volumen tumoral), bilateralidad, invasión vascular y longitud de la IVS también se relacionaron con el pronóstico.

CONCLUSIONES

La frecuencia de invasión a vesículas seminales en nuestra serie fue de 18.9%, cifra similar a lo reportado en la literatura nacional e internacional. En general, los pacientes con IVS tienen un mal pronóstico; sin embargo, aquellos con un APE preoperatorio menor a 10 ng/mL parecen tener una mejor evolución después de tratamiento quirúrgico. El APE mayor o igual a 10 ng/mL es un factor que se asocia de manera independiente con el riesgo de recurrencia bioquímica.

REFERENCIAS

1. Montie JE. Current prognostic factors for prostate carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 341-4.
2. Mukamel E, de Kernion JB, Hannah J, et al. The incidence and significance of seminal vesicle invasion in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1987; 59: 1535-9.
3. Rodríguez-Covarrubias F, Castillejos-Molina R, Sotomayor de Zavaleta M, et al. Recurrencia bioquímica según el grupo de riesgo en pacientes con adenocarcinoma de próstata. *Rev Mex Urol* 2004; 64(1): 6-12.
4. Solares SME, Soel EJ, Viveros EJM, et al. Análisis de sobrevida en pacientes sometidos a prostatectomía radical, en población mexicana. Seguimiento a cinco años. *Rev Mex Urol* 2004; 64(2): 54-66.
5. 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.
6. Villers AA, McNeal JE, Redwine EA, et al. Pathogenesis and biological significance of seminal vesicle invasion in prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1990; 143: 1183-7.
7. Villers A, McNeal JE, Redwine EA, et al. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1989; 142: 763-8.
8. Salomon L, Anastasiadis AG, Johnson CW, et al. Seminal Vesicle Involvement After Radical Prostatectomy: Predicting Risk Factors For Progression. *Urology* 2003; 62: 304-9.
9. Billis A, Teixeira DA, Stelini RF, et al. Seminal vesicle invasion in radical prostatectomies: which is the most common route of invasion?. *In Urol Nephrol* 2007; 39(4): 1097-102.
10. Wheeler TM. Anatomic considerations in carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am* 1989; 16: 623-34.
11. Ohori M, Scardino PT, Lapin SL, et al. The mechanisms and prognostic significance of seminal vesicle involvement by prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1252-61.
12. Epstein JI, Carmichael M, Walsh PC. Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: definition and relation of tumor volume, grade and margins of resection to prognosis. *J Urol* 1993; 149: 1040-5.
13. Bloom KD, Richie JP, Schultz D, et al. Invasion of seminal vesicles by adenocarcinoma of the prostate: PSA outcome determined by preoperative and postoperative factors. *Urology* 2004; 63: 333-6.
14. Valicenti R, Gomella L, Ismail M, et al. Pathologic seminal vesicle invasion after radical prostatectomy for patients with prostate carcinoma: effect of early adjuvant radiation therapy on biochemical control. *Cancer* 1998; 82: 1909-14.
15. Valicenti R, Gomella L, Ismail M, et al. The efficacy of early adjuvant radiation therapy for pT3N0 prostate cancer: a

- matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 53-8.
16. Lee HM, Solan MJ, Lupinacci P, et al. Long-term outcome of patients with prostate cancer and pathologic seminal vesicle invasion (pT3b): effect of adjuvant radiotherapy. *Urology* 2004; 64: 84-9.
 17. Greco C, Castiglioni S, Fodor A, et al. Benefit on biochemical control of adjuvant radiation therapy in patients with pathologically involved seminal vesicles after radical prostatectomy. *Tumori* 2007; 93(5): 445-51.
 18. Eggner SE, Roehl KA, Smith ND, et al. Contemporary survival results and the role of radiation therapy in patients with node negative seminal vesicle Invasion following radical prostatectomy. *J Urol* 2005; 173: 1150-5.
 19. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005; 366(9485): 572-8.
 20. Thompson I, Tangen C, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: A randomized Clinical Trial. *JAMA* 2006; 296: 2329-35.
 21. Swanson GP, Thompson IM. Adjuvant radiotherapy for high-risk patients following radical prostatectomy. *Urol Oncol* 2007; 25(6): 515-9.
 22. Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, et al. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: Analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2225-9.
 23. Lieberman S, Lowe B. Disease recurrence and progression in untreated pathologic stage T3 prostate cancer: selecting the patient for adjuvant therapy. *J Urol* 1997; 158: 1452-6.
 24. Zinke H, Lau W, Bergstrahl E, et al. Role of early adjuvant hormonal therapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2001; 166: 2208-15.
 25. Eulau S, Tate D, Stamey T, et al. Effect of combined transient androgen deprivation and irradiation following radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 735-40.
 26. Baccala A Jr, Alwyn MR, Bianco FJ, et al. Complete resection of seminal vesicles at radical prostatectomy results in substantial long-term disease-free survival: multi-institutional study of 6740 patients. *Urology* 2007; 69: 536-40.
 27. Koh H, Kattan MW, Scardino PT, et al. A nomogram to predict seminal vesicle invasion by the extent and location of cancer in systematic biopsy results. *J Urol* 2003; 170: 1203-8.
 28. Gallina A, Chun FK, Briganti A, et al. Development and split-sample validation of a nomogram predicting the probability of seminal vesicle invasion at radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007; 52: 98-105.

Reimpresos:

Dr. Ricardo Alonso Castillejos-Molina

Departamento de Urología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga 15,
Col. Sección XVI, Tlalpan,
14080, México, D.F.
Tel.: +52 (55) 5487-0900, Ext. 2145
Fax: +52 (55) 5485-4380
Correo electrónico: rcastillejos@hotmail.com

Recibido el 22 de enero de 2008.

Aceptado el 29 de agosto de 2008.