

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”

Joel Máximo Soel Encalada,* Mario Emmanuel Solares Sánchez,* Gustavo Morales Montor,* Raúl Pérez Ortega,* Carlos Pacheco Gahbler,* Sara Parraguirre Martínez,** María Pilar Mata,*** Francisco Calderón Ferro*

RESUMEN

Introducción. El adenocarcinoma de próstata es la segunda neoplasia más común en el hombre. Se estima 198,000 casos diagnosticados anualmente y 80,000 pacientes son sometidos a prostatectomía radical en los Estados Unidos de América. Aproximadamente 30% tiene cáncer en el margen de resección. Nuestro objetivo es conocer la relación del porcentaje de fragmentos positivos en biopsias de próstata con los márgenes quirúrgicos en pacientes sometidos a prostatectomía radical. **Material y métodos.** Estudio retrospectivo, abierto, transversal. Periodo de julio 1991 a julio 2004. Pacientes sometidos a prostatectomía radical. Se analiza edad, antígeno prostático, Gleason, biopsias positivas, márgenes quirúrgicos, volumen tumoral. Estadística descriptiva, “t” Student y análisis bivariado. **Resultados.** Se incluyeron 65, con margen negativo 33 y positivo 32. La edad promedio: 66.9 y 65.5 años, respectivamente. Antígeno prostático promedio de pacientes con margen positivo 15.1 ng/mL ($p = 0.033$) y volumen tumoral de 45% ($p = 0.012$). Más de 50% de biopsias positivas se asocia a un mayor riesgo de márgenes positivos ($p = 0.06$). **Conclusiones.** Pacientes con más de 50% de biopsias positivas tienen alto riesgo de márgenes positivos, así como también están asociados a un mayor volumen tumoral.

Palabras clave: Próstata, neoplasia de próstata, prostatectomía, biopsia.

ABSTRACT

Preceding. The prostate cancer is the second one tumor common in the man. It is esteemed 198,000 cases diagnosed annually and 80,000 patients are submitted to radical prostatectomy in USA. Approximately 30% has cancer in the margin of resection. Our objective is to know the relation of the percentage positive

* Departamento de Urología. ** Departamento de Patología. *** Departamento de Investigación. División de Urología, Patología e Investigación del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, SSA, México, D.F.

Solicitud de sobretiros: Dr. Joel Máximo Soel Encalada
Hospital General Dr. Manuel Gea González. Servicio de Urología. Calz. de Tlalpan 4800, Col. Toriello Guerra, C.P. 14000 Del. Tlalpan, México, D.F. Tel.: 5665-3511 Ext. 173, fax: 5665-7681

fragments in the biopsies of prostate with the margins surgical in patients submitted to radical prostatectomy.
Material and methods. Study retrospective, open, cross. Period of July 1991 to July 2004. Age is analyzed, antigen prostates, Gleason, positive biopsies, surgical margins, tumor volume. Statistical descriptive, "t" Student and analysis bivariate. **Results.** Were included 65 patient, with negative margin 33 and positive 32. Age average 66.9 and 65.5 years respectively. Antigen prostates average of patients with positive margin 15.1 ng/mL ($p = 0.033$) and tumor volume of 45% ($p = 0.012$). 50% associate to greater risk of positive margins ($p = 0.06$). **Conclusions.** Patient with but of the 50% of positive biopsies have high risk of positive margins, also are to a greater volume tumor.

Key words: Prostate, prostatic neoplasms, prostatectomy, biopsy.

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma de próstata es la segunda neoplasia más común en el hombre, seguido de la piel. En el año 2001 se estima que 198,000 hombres americanos son diagnosticados con cáncer de próstata y ocurrieron 31,500 defunciones.¹ En México, el registro histopatológico de neoplasias de 1999 reporta que el cáncer de próstata representa 7% de las muertes por tumores malignos.² La prostatectomía radical para el tratamiento de cáncer de próstata es ahora realizado anualmente en un estimado de 80,000 pacientes en los Estados Unidos de América.³ A pesar de los avances técnicos y un mejor conocimiento de la terapia del cáncer de próstata, aproximadamente 30% de pacientes que fueron sometidos a prostatectomía radical para enfermedad clínicamente localizado, tiene cáncer de próstata en uno de los márgenes de resección. Además, se estima que 50% de pacientes con márgenes positivos desarrollan progresión de la enfermedad en un seguimiento de cinco a 10 años.⁴ Los parámetros de más importancia que influyen en la positividad de los márgenes son: antígeno prostático específico, el estadio clínico y la suma de Gleason. El tamaño del tumor se correlaciona también con el APE preoperatorio, suma de Gleason, estadio patológico y cáncer en los márgenes quirúrgicos posterior a la prostatectomía radical.^{5,6}

La prevención de márgenes positivos en cirugía de cáncer de próstata depende de un número de factores que incluyen: la apropiada selección de pacientes por análisis de factores de riesgo y la meticulosa técnica quirúrgica acompañada de una cuidadosa comprensión de todos los

sitios anatómicos posibles de márgenes quirúrgicos positivos.

El número de biopsias de próstata que contienen cáncer representa una información fácilmente disponible en todos los pacientes que son diagnosticados con cáncer de próstata clínicamente localizado. Investigaciones recientes resaltan la importancia del porcentaje de biopsias positivas relacionado con estadio patológico final; como factor clínico para predecir el volumen del tumor,⁷ extensión extracapsular⁸ y riesgo de recidiva bioquímica posterior a prostatectomía radical.⁹

El objetivo del presente estudio es conocer la relación del número de fragmentos positivos en biopsias de próstata con los márgenes quirúrgicos de pacientes sometidos a prostatectomía radical por cáncer de próstata clínicamente localizado en nuestra institución.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, abierto, observacional, retrospectivo, transversal, comparativo, se revisaron 123 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente localizado sometidos a prostatectomía radical retropúbica y linfadenectomía pélvica bilateral, en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González", en el periodo comprendido de julio de 1991 a julio de 2004. Los datos obtenidos son: edad, estadio clínico TNM 2002 American Joint Committee on Cancer (AJCC), antígeno prostático específico (APE), número de biopsias, biopsias positivas, suma de Gleason de las biopsias. Posterior a cirugía se obtiene el

Cuadro 1. Características clínicas y patológicas de ambos grupos.

Característica	Margen positivo n = 32	Margen negativo n = 33	Valor P*
Edad (años) (DE)	65.5 (6.3)	66.9 (4.4)	0.159
APE ng/mL	15.1 (10.2)	10.7 (5.4)	0.033
Gleason biopsias	5.6 (1.2)	5.4 (1.4)	0.365
Gleason patológico	6.4 (1)	5.6 (1.6)	0.028
No. biopsias positivas	3.5 (2)	3 (1.7)	0.388
Volumen de tumor (%)	45.1 (30.2)	28.3 (21.6)	0.012

* t Student.

estadio patológico, suma de Gleason del espécimen de prostatectomía, volumen tumoral, estado de los márgenes quirúrgicos, compromiso de vesículas seminales y estado de los ganglios. Se excluyó a pacientes con antecedentes de privación androgénica o radiación preoperatorio, menos de seis biopsias obtenidas, no poder determinar el número de fragmentos positivos, pacientes con biopsias transperineales, estadio clínico T1a y T1b, estadio patológico final T0, ganglios linfáticos pélvicos positivos, reporte de patología incompleto.

Se define como márgenes quirúrgicos positivos (MQP), la presencia de cáncer en el margen entintado de resección en un espécimen de prostatectomía radical; ni la invasión a las vesículas seminales ni la extensión extracapsular sin tumor en el margen entintado de la pieza, se consideran márgenes positivos.¹⁰ El tamaño del tumor es determinado por el porcentaje de glándula prostática afectada por el carcinoma, estimada por inspección visual.¹¹

Se empleó estadística descriptiva, con base en medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, proporciones o porcentajes, desviación estándar (DE), "t" Student, análisis bivariado. Se considera una p estadísticamente significativa < 0.05.

RESULTADOS

De un total de 123 pacientes, se incluyeron 65 casos que cumplieron con los criterios de selección, 33 tienen márgenes quirúrgicos negativos y 32 con márgenes positivos (*Cuadro 1*). La edad

promedio de 65.5 años (DE 6.33) y 66.9 años (DE 4.48), respectivamente. El APE promedio de pacientes con MQP es de 15.1 ng/mL y 10.7 ng/mL para pacientes de márgenes negativos (p = 0.033). La suma de Gleason en las biopsias es similar en ambos grupos, la suma de Gleason de la pieza es 6.4 (DE 1) para los márgenes positivos y 5.6 (1.6) para los márgenes negativos (p = 0.028). El volumen tumoral promedio es de 45% (DE 30) en pacientes con MQP y 28% (DE 21) para pacientes con márgenes negativos siendo estadísticamente significativo (p = 0.012).

En el *cuadro 2* se muestra la distribución por estadios, por estadio clínico el más frecuente es T1c con 22 (34%) pacientes, seguido de T2a con 19 (29%), T2b con 15 (23%) y T2c con nueve (14%) pacientes; en la distribución por estadio patológico el más frecuente es pT2c con 19 (29%),

Cuadro 2. Distribución por estadios

	Margen (+)	Margen (-)
Clínico		
T1c	11	11
T2a	8	11
T2b	5	10
T2c	8	1
Patológico		
pT2a	1	6
pT2b	0	4
pT2c	5	14
pT3a	9	9
pT3b	2	0
pT4	15	0

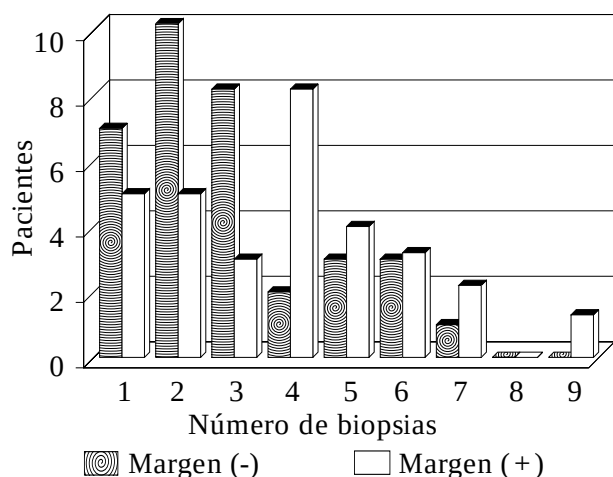


Figura 1. Distribución de pacientes con biopsias positivas y estado de los márgenes

seguido de pT3a con 18 (28%), pT4 con 15 (23%) con siete (11%), pT2b con cuatro (6%) y pT3b con dos (3%) pacientes.

De los pacientes en estadio T1c, 11 tienen márgenes positivos, cuatro pacientes con tumores favorables (estadio T1c, APE < 10 ng/mL, Gleason < 6), cuatro pacientes con tumores intermedios (APE 10-20 ng/mL, Gleason 7) y tres pacientes con tumores desfavorables (APE > 20 ng/mL, Gleason 8-10). Cuatro (36%) pacientes tienen más de cuatro biopsias positivas. Ocho (72%) pacientes con estadio patológico pT4, siendo el cuello el margen más frecuentemente afectado.

La distribución de pacientes por el número de biopsias positivas y el estado de los márgenes se presenta en la *figura 1*, observamos que de 10 pacientes con cuatro biopsias positivas, ocho (80%) tienen margen positivo.

De los pacientes con márgenes positivos, 16 (50%) tienen uno solo afectado, siendo más frecuente el ápex, seguido de la base, cuello vesical y uretra, con siete (22%), cinco (16%), tres (9%) y

uno (3%) pacientes, respectivamente. El otro 50% de pacientes presenta más de un margen positivo.

En el análisis bivariado (*Cuadro 3*) se obtiene que con menos de 50% (una a tres) biopsias positivas no encontramos relación estadísticamente significativa con MQP ($p = 0.51$); y cuando se analiza la relación con más de 50% (más de cuatro) biopsias positivas, el riesgo para tener MQP es mayor ($p = 0.06$).

Más de 50% de biopsias positivas se asoció cinco veces más con un volumen tumoral mayor de 40% con un IC 95% (1.61-18.9) $p = 0.0017$, por lo tanto a tener mayor riesgo de MQP.

DISCUSIÓN

La estatificación clínica del cáncer de próstata incluye niveles de APE, suma de Gleason en las biopsias, examen digital rectal para establecer el estadio T, constituyen los parámetros más importantes en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente localizado. La realización de nomogramas o algoritmos que permiten calcular los efectos de múltiples factores que interactúan para predecir enfermedad órgano confinada, extensión extracapsular, compromiso de vesículas seminales, estado de los ganglios y riesgo de recidiva bioquímica, como los descritos por Partin y Kattan.¹²

El número de biopsias de próstata positivas constituye información adicional disponible de importante valor pronóstico en pacientes que van a ser sometidos a prostatectomía radical por cáncer clínicamente localizado. Daniels y asociados mencionan que las biopsias positivas bilaterales sugieren un gran volumen tumoral y mayor probabilidad de penetración capsular y márgenes positivos.¹³ Narayan y asociados demuestran el valor adicional de si la biopsia presenta enfermedad unilateral o bilateral.¹⁴ Hammerer y asocia-

Cuadro 3. Análisis bivariado, riesgo de márgenes positivos.

Biopsias positivas	RM	IC 95%	Valor de P
1 a 3	1.38	0.46-4.20	0.51
4 a 6	2.60	0.80-8.19	0.06

dos reportan una media de número de biopsias positivas de 1.89 en pacientes con enfermedad órgano confinado y 3.79 en pacientes con margen quirúrgico positivo.¹⁵ D'Amico y asociados reportan 480 pacientes evaluados por RMN endorrectal y biopsias sistemáticas. Con menos de 50% de biopsias positivas demuestran una supervivencia libre de enfermedad de más de 80% en dos años.¹⁶ Presti y asociados reportan que pacientes con menos de tres biopsias sextantes positivas tienen menos riesgo de recidiva posterior a prostatectomía radical que pacientes con cuatro o más positivas.¹⁷

En nuestro estudio encontramos que con más de 50% de biopsias positivas (cuatro a seis) se tiene mayor riesgo de tener margen positivo con una $p = 0.06$, aunque existe la tendencia ésta no es estadísticamente significativa, se requiere incluir un mayor número de casos. Los pacientes con márgenes positivos tienen un volumen tumoral promedio mayor a 40%, encontrándose que está asociado tres veces más a tener margen positivo.

CONCLUSIONES

El porcentaje de biopsias de próstata positivas puede contribuir a predecir el estado actual de los márgenes quirúrgicos. Pacientes con más de 50% biopsias positivas tienen alto riesgo de tener márgenes positivos, así como también están asociados a un mayor volumen tumoral.

REFERENCIAS

1. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, et al. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 15.
2. INEGI. Registro Histopatológico de Neoplasias en México, 1999.
3. Parker SL, Tong T, Bolden S, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 5-27.
4. Steele G, Richie J. Understanding and Avoiding Positive Margins in Prostate cancer. AUA Update Series. Lesson 1 vol. XX. 2001: 2-7.
5. McNeal JE. Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. *Hum Pathol* 1992; 23: 258.
6. Blackwell KL, Bostwick DG, Myers RP, et al. Combining prostate specific antigen with cancer and gland volume to predict more reliably pathological state: the influence of prostate specific antigen cancer density. *J Urol* 1994; 151: 1565.
7. Terris MK, Haney DJ, Johnstone IM, et al. Prediction of prostate cancer volume using prostate-specific antigen levels, transrectal ultrasound, and systematic sextant biopsies. *Urology* 1995; 45: 75-80.
8. Borirakchanyavat S, Bhargava V, Shinohara K, et al. Systematic sextant biopsies in the prediction of extracapsular extension at radical prostatectomy. *Urology* 1997; 50: 373-8.
9. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1164-72.
10. Catalona WJ, Smith DS. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1837-42.
11. Humphrey PA, Vollmer RT. Percentage carcinoma measure of prostatic tumor size in radical prostatectomy tissues. *Mod Pathol* 1997; 10: 326.
12. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA* 1997; 277: 1445-51.
13. Daniels GF, McNeal JE, Stamey TA. Predictive value of contralateral biopsies in unilaterally palpable prostate cancer. *J Urol* 1992; 174: 879-84.
14. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, et al. The role of transrectal ultrasound-guided antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology* 1996; 155: 1361-7.
15. Hunlad H, Hammerer P, Henke RP. Preoperative prediction of tumor heterogeneity and recurrence after radical prostatectomy for localized prostatic carcinoma with digital rectal, examination prostate, specific antigen and the results of 6 systematic biopsies. *J Urol* 1996; 155: 1344-7.
16. D'Amico AV, Whittinton R, Malkowics SB, et al. Calculated prostate cancer volume than 4.0 cm³ identifies patients with localized prostate cancer who have a poor prognosis following radical prostatectomy or external-beam radiation therapy. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3094-100.
17. Tigrani V, Bhargava V, Shinohara K, Presti J. Number of positive systematic sextant biopsies predicts surgical margin status at radical prostatectomy. *Urology* 1999; 54: 689-93.