



Prostatectomía radical retropúbica para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado

Rodríguez-Covarrubias F, Castillejos-Molina RA, Sotomayor de Zavaleta M, Feria-Bernal G



■ RESUMEN

Objetivo: Conocer los resultados de la prostatectomía radical retropúbica (PRR), como método de tratamiento, en cáncer de próstata (CaP) clínicamente localizado.

Material y métodos: Los pacientes con CaP clínicamente localizado, tratados quirúrgicamente en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", fueron divididos en grupos de riesgo de acuerdo con la clasificación de D'Amico y se analizó su evolución. La sobrevida libre de recurrencia bioquímica se evaluó con el método de Kaplan-Meier. Mediante análisis univariado y multivariado se investigaron los factores asociados con recurrencia bioquímica.

Resultados: 205 pacientes con CaP clínicamente localizado fueron llevados a PRR. El antígeno prostático específico (APE) promedio fue de 13.78 ± 13.34 ng/mL. La distribución por estadio patológico fue de 131 (64%) pacientes en estadio pT2, 31 (15%) en pT3a, 31 (15%) en pT3b y 12 (6%) con invasión ganglionar (N+). La suma de Gleason definitiva fue ≤ 6 , 7 y ≥ 8 en 97 (47%), 75 (37%) y 33 (16%) casos, respectivamente. El tiempo promedio de seguimiento fue de 41 ± 30 meses. La sobrevida libre de recurrencia a 10 años en aquellos con APE <10 , de 10-20 y > 20 ng/mL fue de 69, 45 y 11%, respectivamente

■ ABSTRACT

Objective: To become familiar with the results of Radical Retropubic Prostatectomy (RRP) as a treatment method in clinically localized prostate cancer (PCa).

Materials and methods: Patients presenting with clinically localized PCa, surgically treated in our Institute, were divided into risk groups according to the D'Amico classification and their progress was analyzed. Biochemical recurrence-free survival was evaluated by the Kaplan-Meier method. Factors associated with biochemical recurrence were analyzed by uni- and multivariate analyses.

Results: A total of 205 clinically localized PCa patients underwent RRP. Mean prostate specific antigen (PSA) was 13.78 ± 13.34 ng/mL. Pathology stage distribution was 131 (64%) stage pT2 patients, 31 (15%) stage pT3a patients and 12 (6%) patients presenting with lymph node invasion (N+). The sum of definitive Gleason scores was <6 , 7 and >8 in 97 (47%), 75 (37%) and 33 (16%) cases, respectively. Mean follow-up time was 41 ± 30 months. Recurrence-free survival at 10 years in those patients presenting with PSA <10 , from 10-20 and >20 ng/mL was 69%, 45% and 11%, respectively ($P < 0.0001$). For patients in the low-, intermediate- and high-risk groups, recurrence-free

Departamento de Urología Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, D.F.

Correspondencia: Dr. Francisco Rodríguez-Covarrubias. Médico adscrito, Departamento de Urología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI. Tlalpan 14000, México, D.F. Tel: +525554870900 Fax: +525554854380. Correo electrónico: ftrc5@hotmail.com

($p < 0.0001$); para los pacientes en el grupo de riesgo bajo, intermedio y alto, fue de 76, 51 y 17%, respectivamente ($p < 0.0001$). En el análisis multivariado los factores asociados con recurrencia bioquímica fueron un APE ≥ 10 ng/mL ($p = 0.004$) y el estadio patológico ($p = 0.01$).

Conclusión: Los pacientes con diagnóstico de CaP clínicamente localizado con APE bajo, estadio patológico temprano y grupo de riesgo bajo, tienen mejor sobrevida después de PRR. De acuerdo con nuestros resultados, dichos factores predicen la posibilidad de recaída bioquímica después del tratamiento quirúrgico.

Palabras clave: cáncer de próstata, prostatectomía radical, grupo de riesgo.

survival was 76%, 51% and 17%, respectively ($P < 0.0001$). The factors associated with biochemical recurrence by multivariate analysis were a PSA > 10 ng/ml ($P = 0.004$) and the pathology stage ($P = 0.01$).

Conclusions: Patients diagnosed with clinically localized PCa who presented with low PSA, early pathology stage and were in the low-risk group had a better survival rate after RRP. According to our results, these factors predict the possibility of biochemical relapse after surgical treatment.

Key words: Prostate cancer, Radical prostatectomy, risk group.



■ INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la prostatectomía radical retropúbica (PRR) es el tratamiento de elección para el manejo del cáncer de próstata (CaP) clínicamente localizado, ya que provee un excelente control de la enfermedad,¹ junto con grandes probabilidades de curación.^{2,3} Sin embargo, el riesgo a 10 años de presentar recurrencia bioquímica después de tratamiento quirúrgico curativo es de 30 a 35%.^{4,5,6} Existen múltiples factores asociados al desarrollo de recurrencia, entre los que se encuentran el antígeno prostático específico (APE) preoperatorio, el estadio clínico, el grado de Gleason de la biopsia prostática, el estadio patológico, la suma de Gleason definitiva y los márgenes quirúrgicos.⁷ Diversos estudios han demostrado que tres de estos parámetros (APE, Gleason de la biopsia y estadio clínico) predicen en forma independiente la posibilidad de recurrencia⁸ y de acuerdo con esta información se han definido tres grupos de riesgo para recaída bioquímica.^{8,9} La sobrevida libre de recurrencia bioquímica a cinco años para los pacientes del grupo de riesgo bajo, intermedio y alto es de 85, 60 y 40%, respectivamente.^{8,9} Estos datos nos permiten identificar a pacientes que potencialmente requerirán tratamiento secundario agresivo como radioterapia externa adyuvante.

El objetivo de nuestro estudio fue conocer los resultados de la PRR como método de tratamiento para CaP clínicamente localizado, analizar la sobrevida libre de recurrencia bioquímica por grupo de riesgo y determinar los factores que se asocian con la probabilidad de recurrencia.

■ MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un análisis retrospectivo y descriptivo de los pacientes con CaP clínicamente localizado, tratado mediante PRR en el departamento de Urología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" de febrero de 1988 a junio de 2007. El diagnóstico se realizó por medio de biopsia transrectal de próstata guiada por ultrasonido en pacientes con APE elevado, tacto rectal sospechoso o ambos. Tanto el estadio clínico como el patológico fueron determinados mediante el sistema TNM 2002 de la AJCC.¹⁰ La PRR más linfadenectomía pélvica se llevó a cabo de acuerdo con la técnica previamente descrita por Walsh.¹¹ El seguimiento consistió en medición de APE sérico y tacto rectal cada tres meses el primer año después de la cirugía, cada seis meses el segundo año y en forma anual posteriormente. Se incluyeron pacientes con seguimiento mínimo de tres meses, sin tratamiento previo, que no recibieron tratamiento adyuvante y que contarán con información completa en el expediente clínico.

Las variables clínicas analizadas fueron la edad, el estadio clínico, el APE preoperatorio, el grado de Gleason de la biopsia, la fecha de recurrencia bioquímica, y la sobrevida libre de recurrencia bioquímica. Se definió como recurrencia bioquímica la presencia de dos mediciones consecutivas de APE sérico igual o superior a 0.4 ng/mL después de la PRR.¹² Las variables patológicas analizadas fueron el estadio patológico, la suma de Gleason en el espécimen de PRR y los márgenes quirúrgicos.

De acuerdo con las características preoperatorias los pacientes fueron distribuidos en tres grupos de riesgo para recurrencia bioquímica de la siguiente forma: *Grupo 1* (riesgo bajo), *Grupo 2* (riesgo intermedio) y *Grupo 3* (riesgo alto), y se determinó el riesgo de recurrencia bioquímica después de PRR para cada uno de los grupos antes mencionados.

La comparación entre variables se realizó mediante las pruebas de Chi cuadrada y ANOVA. El análisis de sobrevida se realizó con el método de Kaplan-Meier. La asociación de las variables clínicas y patológicas con el riesgo de recurrencia bioquímica fue evaluada mediante análisis univariado y multivariado, utilizando modelos de regresión logística. Los resultados fueron considerados como estadísticamente significativos con una $p < 0.05$. Para los diversos análisis se utilizó el software StatView para Windows versión 5.0 (SAS Institute, Cary, NC EUA).

■ RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, 205 pacientes fueron sometidos a PRR por el diagnóstico de CaP clínicamente localizado. El tiempo promedio de seguimiento fue de 41 ± 31 meses (rango 3 a 156 meses). La edad promedio fue de 63.95 ± 6.94 años (rango 44 a 77) y el promedio de APE inicial fue 13.78 ± 13.34 ng/mL (rango 1.90 a 92.8).

Las características preoperatorias y posoperatorias se muestran en la **tabla 1**. Encontramos que una proporción importante de nuestros pacientes fueron diagnosticados en estadios clínicos tempranos, ya que 60% se encontró en estadio clínico cT1a-c. De igual forma, 67% tuvo un grado de Gleason 2 a 6 en la biopsia prostática.

Tabla 1. Características clínicas y patológicas de 205 pacientes con CaP clínicamente localizado tratados con PRR

Variables	No.	%
Clínicas		
APE (ng/dL)	13.34 ± 12.86	—
Estadio clínico		
cT1a-b	8	4
cT1c	115	56
cT2a-b	82	40
Gleason de biopsia		
≤ 6	136	67
7	52	25
≥ 8	17	8
Patológicas		
Estadio patológico		
pT2	131	64
pT3a	31	15
pT3b	31	15
N+	12	6
Márgenes quirúrgicos		
Negativos	142	69
Positivos	63	31
Suma de Gleason final		
≤ 6	97	47
7	75	37
≥ 8	33	16

Tabla 2. Principales características de acuerdo con la clasificación por grupos de riesgo para recurrencia bioquímica

	Bajo (n = 78)	Intermedio (n = 79)	Alto (n = 48)	Valor de p
APE (ng/mL)	6.27 ± 1.93	11.82 ± 4.30	27.59 ± 19.89	<0.0001§
Suma de Gleason definitiva				<0.0001‡
≤ 6	50 (64.1%)	33 (41.8%)	14 (29.2%)	
7	24 (30.8%)	35 (44.3%)	16 (33.3%)	
≥ 8	4 (5.1%)	11 (13.9%)	18 (37.5%)	
Estadio patológico				<0.0001‡
pT2	68 (87.2%)	45 (57.0%)	18 (37.5%)	
pT3a	6 (7.7%)	15 (19.0%)	10 (20.8%)	
pT3b	4 (5.1%)	14 (17.7%)	13 (27.1%)	
N+	0	5 (6.3%)	7 (14.6%)	

En el análisis de la pieza de PRR, 64% de los casos tuvo enfermedad órgano confinada (estadio pT2), 30% presentaron extensión extracapsular o invasión a vesículas seminales (estadios pT3a y pT3b, respectivamente) y en 6% se encontraron metástasis ganglionares (N+). Se encontraron márgenes quirúrgicos negativos en 69% de los casos y 84% tuvo una suma de Gleason igual o menor a siete en la pieza quirúrgica.

■ ANÁLISIS POR GRUPO DE RIESGO

Del total de pacientes, 78 (38%) se encontraron en el grupo de riesgo bajo, 79 (38.5%) en el grupo de riesgo intermedio y 48 (23.5%) en el grupo de riesgo alto (**tabla 2**). Los pacientes del grupo 1 tuvieron un APE inicial menor ($p < 0.0001$), una suma de Gleason de la pieza menor ($p < 0.0001$) y estuvieron en estadios patológicos tempranos ($p < 0.0001$).

SOBREVIDA LIBRE DE RECURRENCIA

Se presentó recurrencia bioquímica en 71 (34.8%) de los 205 pacientes. En forma global, la sobrevida libre de recurrencia bioquímica a cinco y 10 años fue de 57 y 49%. La sobrevida libre de recurrencia a 10 años para los pacientes con APE preoperatorio <10 , de 10-20 y >20 ng/mL fue de 69, 45 y 11%, respectivamente ($p < 0.0001$, **figura 1**). La sobrevida libre de recurrencia a 10 años para los pacientes en el grupo 1, 2 y 3 fue de 76, 51 y 17%, respectivamente ($p < 0.0001$, **figura 2**).

ANÁLISIS UNIVARIADO Y MULTIVARIADO

En el análisis univariado, el APE ≥ 10 ng/mL ($p < 0.0001$), una suma de Gleason ≥ 8 en el análisis histológico definitivo ($p = 0.006$), la presencia de márgenes quirúrgicos positivos ($p = 0.002$), el estadio patológico ($p < 0.0001$) y el grupo de riesgo ($p < 0.0001$) se asociaron con la posibilidad de recurrencia bioquímica. En el análisis multivariado (**tabla 3**), el nivel de APE preoperatorio ($p = 0.004$) y el estadio patológico ($p = 0.01$), mantuvieron una asociación estadísticamente significativa con la posibilidad de recurrencia bioquímica. El grupo de riesgo mostró una tendencia hacia la asociación con el riesgo de recurrencia, sin alcanzar un resultado estadísticamente significativo ($p = 0.05$).

■ DISCUSIÓN

La PRR es, en la actualidad, uno de los métodos más utilizados en el tratamiento del CaP clínicamente localizado. Sin embargo, hasta 40% de los pacientes presentan recurrencia bioquímica después de tratamiento quirúrgico^{13,14} y varios estudios han demostrado que ésta se presenta con mayor frecuencia en pacientes que reúnen

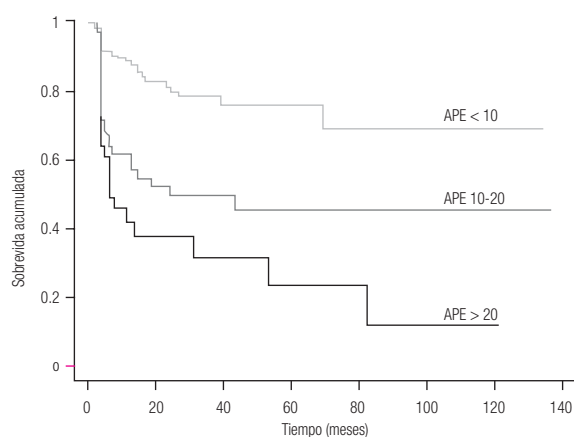


Figura 1. Sobrevida libre de recurrencia bioquímica de acuerdo con el nivel preoperatorio de APE

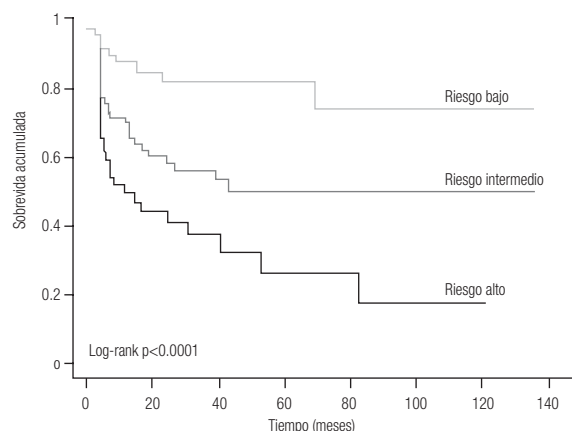


Figura 2. Sobrevida libre de recurrencia bioquímica de acuerdo con el grupo de riesgo de D'Amico

Tabla 3. Análisis univariado y multivariado para predecir el riesgo de recurrencia bioquímica en 205 pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado

	Univariado	Multivariado	
	Valor de p	RR [IC 95%]	Valor de p
APE ≥ 10	< 0.0001	2.73 [1.37-5.43]	0.004
Gleason definitivo ≥ 8	0.006	0.89 [0.37-2.37]	0.89
Márgenes quirúrgicos	0.002	1.62 [0.79-3.34]	0.18
Estadio patológico	< 0.0001	2.50 [1.23-5.09]	0.01
Grupo de riesgo	< 0.0001	2.21 [0.99-4.89]	0.05

criterios de alto riesgo.^{9,15} La identificación preoperatoria de este grupo de pacientes a través de las características clínicas, permite seleccionar a aquellos que potencialmente se beneficiarán de tratamiento adyuvante.

Los resultados de nuestro análisis muestran que, al estratificar a los pacientes de acuerdo con el valor preoperatorio de APE, aquellos con niveles séricos bajos (<10 ng/mL) tuvieron mejor sobrevida libre de recurrencia. Además, los sujetos con estadio patológico temprano y grupo de riesgo bajo tuvieron mejor pronóstico. Otros autores han evaluado el impacto de las características clínicas y patológicas para prever la posibilidad de extensión extraprostática, el riesgo de recurrencia bioquímica y el riesgo de metástasis en pacientes con CaP clínicamente localizado. Nuestros hallazgos son compatibles con los de D'Amico y cols., quienes reportaron una sobrevida libre de recurrencia estimada a 10 años de 83, 46 y 23% en pacientes de los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente; estos autores concluyeron que los pacientes de los dos últimos grupos deben ser considerados candidatos para participar en protocolos de tratamiento adyuvante.⁸

Las limitaciones de nuestro estudio incluyen el carácter retrospectivo del análisis, lo cual impidió la inclusión de otros parámetros como el porcentaje de biopsias positivas¹⁶ y el tiempo de doblaje del APE,^{17,18} los cuales, al combinarse con las variables clínicas ya conocidas, pueden ser útiles para determinar con mayor exactitud el riesgo de recurrencia bioquímica. El número limitado de pacientes probablemente influyó para que algunos factores de mal pronóstico, previamente descritos, no alcanzaran asociación estadística con la posibilidad de recurrencia (*p.ej.* Suma de Gleason definitiva y márgenes quirúrgicos).

Los resultados destacan la importancia de la identificación preoperatoria de factores clínicos y patológicos adversos, lo que permite determinar la posibilidad de curación después de tratamiento definitivo¹⁶ y la necesidad de terapia adicional. Algunos investigadores han recomendado el uso de radioterapia externa inmediata en pacientes de alto riesgo tratados mediante PRR. Bolla *et al.*,¹⁹ demostraron un incremento en la sobrevida libre de recurrencia bioquímica y en la sobrevida libre de enfermedad en pacientes sometidos a RT adyuvante. No obstante, no lograron demostrar un beneficio en la sobrevida global.

■ CONCLUSIÓN

Nuestros resultados confirman los hallazgos previamente publicados por otros autores y demuestran un mejor pronóstico en pacientes con APE preoperatorio bajo y

estadio patológico temprano. La clasificación preoperatoria de D'Amico permite identificar a los pacientes con CaP clínicamente localizado y alto riesgo de recurrencia bioquímica después de PRR. Se requiere una evaluación prospectiva que incluya parámetros adicionales y permita determinar la posibilidad de recaída bioquímica, así como la necesidad de tratamiento adyuvante.

BIBLIOGRAFIA

1. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA *et al.* Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294(4):433-9.
2. Mitchell RE, Desai M, Shah JB, Olsson CA, Benson MC, McKiernan JM. Preoperative serum prostate specific antigen remains a significant prognostic variable in predicting biochemical failure after radical prostatectomy. *J Urol* 2006;175(5):1663-7.
3. Swanson GP, Riggs MW, Earle JD, Haddock MG. Long-term follow-up of radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol* 2002;42(3):212-6.
4. Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;169(2):517-23.
5. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591-7.
6. Rodríguez-Covarrubias F, Castillejos-Molina R, Sotomayor de Zavaleta M *et al.* Biochemical failure according to the risk group in patients with prostate adenocarcinoma. Presentado en 84th Annual South Central Section Meeting, South Central Section of the AUA Austin, Texas, EUA. Septiembre 2005.
7. Swindle P, Eastham JA, Ohori M *et al.* Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2005;174(3):903-7.
8. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB *et al.* Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2001;166(6):2185-8.
9. 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(11):969-74.
10. Greene FL, Page DL, Fleaming ID *et al.* American Joint Committee on Cancer, Manual for staging cancer (ed 6). New York, NY, Springer 2002:337-346.
11. Walsh PC. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. *J Urol* 1998;160(6 Pt 2):2418-24.
12. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol* 2001;165(4):1146-51.
13. 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.
14. Gonzalez CM, Roehl KA, Antenor JV, Blunt LW, Han M, Catalona WJ. Preoperative PSA level is significantly associated with interval to biochemical progression after radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2004;64(4):723-8.
15. Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR. Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer. *J Urol* 2003;169(1):157-63.
16. Nelson CP, Rubin MA, Strawderman M, Montie JE, Sanda MG. Preoperative parameters for predicting early prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 2002;59(5):740-5.
17. Haukaas SA, Halvorsen OJ, Daehlin L, Hostmark J, Akslen LA. Is preoperative serum prostate-specific antigen level significantly related to clinical recurrence after radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer? *BJU Int* 2006;97(1):51-5.
18. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Identifying patients at risk for significant versus clinically insignificant postoperative prostate-specific antigen failure. *J Clin Oncol* 2005;23(22):4975-9.
19. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM *et al.* Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366:572-578.