

Sobrevida de pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado y/o invasión ganglionar tratados con prostatectomía radical

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



■ RESUMEN

Objetivo: Conocer la evolución de los pacientes con cáncer de próstata (CaP) localmente avanzado y/o invasión ganglionar (N+) tratados quirúrgicamente.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de pacientes con CaP localmente avanzado y/o N+ tratados con prostatectomía radical retropubica (PRR) en nuestro Instituto. La sobrevida libre de recurrencia bioquímica (SLRB) se evaluó con el método de Kaplan-Meier de acuerdo con el nivel preoperatorio de antígeno prostático específico (APE) y al grupo de riesgo de la clasificación de D'Amico. Mediante análisis multivariado se investigaron los factores asociados con recurrencia bioquímica, definida como un APE posoperatorio > 0.4 ng/mL.

Resultados: El grupo de estudio incluyó a 62 pacientes con una edad promedio de 63.09 ± 7.16 años y APE inicial de 20.9 ± 18.4 ng/mL. Diecisiete (27.4%) tuvieron una suma de Gleason ≥ 8 , 32 (51.6%) estuvieron en estadio pT3b y 13 (21%) tuvieron N+. El tiempo promedio de seguimiento fue de 41.65 ± 30.07 meses. Se presentó recurrencia bioquímica en 32 (51.6%) casos. La SLRB a cinco años en pacientes con APE < 10 y ≥ 10 ng/mL fue

■ ABSTRACT

Objective: To see the progression of patients surgically treated for prostate cancer (PCa) that is locally advanced and/or with lymph node invasion (N+).

Materials and methods: A retrospective study of patients from our institution who presented with locally advanced and/or lymph node invading PCa and who were treated with radical retropubic prostatectomy (RRP) was carried out. Biochemical recurrence-free survival (BRFS) was evaluated using the Kaplan-Meier method in accordance with preoperative prostate specific antigen (PSA) level. BRFS in the risk groups was evaluated using the D'Amico classification. Multivariate analysis was used to study factors associated with biochemical recurrence, which was defined as a postoperative PSA > 0.4 ng/ml.

Results: The study group included 62 patients with a mean age of 63.09 ± 7.16 years and initial PSA of 20.9 ± 18.4 ng/ml. Seventeen patients (27.4%) had a Gleason score ≥ 8 , thirty-two patients (51.6%) were in stage pT3b and thirteen patients (21%) presented with N+. Mean follow-up time was 41.65 ± 30.07 months. Biochemical recurrence presented in 32 cases (51.6%).

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, C.P. 14000, Delegación Tlalpan. México D.F. Tel: +525554870900, fax: +525554854380. Correo electrónico: ftrc5@hotmail.com

de 69 y 20%, respectivamente ($p = 0.002$). La SLRB en el mismo periodo, en pacientes en riesgo bajo, intermedio y alto, fue de 85, 49 y 16%, respectivamente ($p = 0.04$). En el análisis multivariado, el grupo de riesgo se asoció con la posibilidad de recurrencia bioquímica ($p = 0.02$).

Conclusión: Los pacientes con CaP localmente avanzado y/o invasión ganglionar tienen mal pronóstico después de PRR. Es posible un adecuado control oncológico en aquellos con un APE inicial < 10 ng/mL y que reúnen criterios del grupo de riesgo bajo.

Palabras clave: cáncer de próstata localmente avanzado, invasión ganglionar, prostatectomía radical retro-pública.

BRFS at 5 years in patients with PSA < 10 and ≥ 10 ng/ml was 69% and 20%, respectively ($P=0.002$). BRFS in the same time frame in low, intermediate and high risk patients was 85%, 49% and 16%, respectively ($P=0.04$). In the multivariate analysis, risk groups were associated with the possibility of biochemical recurrence ($P=0.02$).

Conclusions: Patients presenting with locally advanced and/or lymph node invading PCa had poor prognosis after RRP. Adequate oncological control is possible in those patients with initial PSA < 10 ng/ml, who fit low-risk group criteria.

Key Words: Locally advanced prostate cancer, lymph node invasion, radical prostatectomy.

■ INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la prostatectomía radical retropúbica (PRR), es el tratamiento de elección para el manejo del cáncer de próstata (CaP) localizado. Sin embargo, el manejo de la enfermedad localmente avanzada, de alto grado (suma de Gleason ≥ 8) o con invasión ganglionar (N+) es controversial e históricamente estos pacientes no han sido considerados como candidatos a tratamiento quirúrgico.^{1,2} No obstante, algunos estudios han mostrado un control adecuado después de la cirugía en individuos con estas características y las guías de CaP 2007 de la Asociación Europea de Urología (EAU, por sus siglas en inglés), sugieren que la PRR es una alternativa adecuada de tratamiento en pacientes con enfermedad localmente avanzada.³ Por otra parte, estudios recientes sugieren que aquellos con N+, pero poca carga tumoral (metástasis ganglionares microscópicas, N1) en quienes se lleva a cabo PRR, tienen mejor sobrevida, un adecuado control local de la enfermedad y menos complicaciones a largo plazo en comparación con los sujetos en los que la PRR es interrumpida ante la evidencia de invasión ganglionar.⁴⁻⁷ A pesar de estos hallazgos, aún no se ha determinado con exactitud la eficacia del tratamiento quirúrgico en el manejo de la enfermedad localmente avanzada o con N+.

El objetivo principal de nuestro estudio fue conocer la evolución de los pacientes con CaP localmente avanzado, enfermedad de alto grado y/o con N+ después de PRR. El objetivo secundario fue determinar si los factores pronóstico ya conocidos son útiles para predecir el riesgo de recurrencia bioquímica (RB) en este grupo de pacientes.

■ MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un análisis retrospectivo y descriptivo de los pacientes con CaP clínicamente localizado tratados mediante PRR en el departamento de Urología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", en febrero de 1988 a junio de 2007. Se analizó la evolución de aquellos con las siguientes características: suma de Gleason definitiva ≥ 8 y/o estadio patológico pT3b o N+. El diagnóstico se realizó por medio de biopsia transrectal de próstata guiada por ultrasonido en pacientes con antígeno prostático específico (APE) elevado, tacto rectal sospechoso o ambos. Tanto el estadio clínico como el patológico fueron determinados mediante el sistema TNM 2002 de la AJCC.⁸ La PRR más linfadenectomía pélvica se llevó a cabo de acuerdo con la técnica previamente descrita por Walsh.⁹ 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 contaran con información completa en el expediente clínico.

Las variables clínicas analizadas fueron la edad, el APE preoperatorio, el estadio clínico y el grado de Gleason de la biopsia. Se definió como RB la presencia de dos mediciones consecutivas de APE sérico igual o superior a 0.4 ng/mL después de la PRR.¹⁰ Las variables patológicas analizadas fueron el estadio patológico, la suma de Gleason en el espécimen de PRR y los márgenes quirúrgicos.

La comparación entre variables se realizó mediante las pruebas de X^2 y t de Student. El análisis de

sobrevida se realizó con el método de Kaplan-Meier. La asociación de las variables clínicas y patológicas con la posibilidad de RB 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, N.C. EUA*).

■ RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, 205 pacientes fueron sometidos a PRR por el diagnóstico de CaP clínicamente localizado. De éstos, 62 reunieron las características de enfermedad localmente avanzada, de alto grado y/o N+. La edad promedio fue de 63.09 ± 7.16 años (rango 44-74) y el APE inicial fue de 20.9 ± 18.4 ng/mL (rango 1.5-92.8). Diecisiete (27.4%) tuvieron una suma de Gleason ≥ 8 , 32 (51.6%) estuvieron en estadio pT3b y 13 (21%) tuvieron N+. El tiempo promedio de seguimiento fue de 41.65 ± 30.07 meses.

Las características preoperatorias y posoperatorias se muestran en la **tabla 1**. Encontramos que una proporción importante de nuestros pacientes tuvieron enfermedad palpable en el tacto rectal, ya que 53% estuvo en estadio clínico cT2a-b. De igual forma, 55% tuvo un grado de Gleason ≥ 7 en la biopsia prostática. En el análisis de la pieza de PRR, sólo 16% de los casos tuvo enfermedad órgano confinada (estadio pT2), 18% tuvo una suma de Gleason ≤ 6 y 52% tuvo márgenes quirúrgicos negativos.

ANÁLISIS POR GRUPO DE RIESGO

Del total de pacientes, 8 (13%) se encontraron en el grupo de riesgo bajo, 25 (40%) en el grupo de riesgo intermedio y 29 (47%) en el grupo de riesgo alto (**tabla 2**). Aunque el APE inicial fue menor en el grupo de bajo riesgo ($p < 0.0001$), la suma de Gleason de la pieza ($p < 0.48$) y el estadio patológico ($p < 0.06$) fue similar entre los tres grupos.

Tabla 1. Características clínicas y patológicas de 62 pacientes con CaP localmente avanzado y/o ganglios positivos

Variables	No.	%
Clínicas		
APE (ng/dL)	20.89 ± 18.47	—
Estadio clínico		
cT1a-b	2	3.2
cT1c	27	43.6
cT2a-b	33	53.2
Gleason de biopsia		
≤ 6	28	45.1
7	22	35.5
≥ 8	12	19.4
Patológicas		
Estadio patológico		
pT2	10	16.0
pT3a	7	11.3
pT3b	32	51.7
N+	13	21.0
Márgenes quirúrgicos		
Negativos	32	51.6
Positivos	30	48.4
Suma Gleason definitiva		
≤ 6	11	17.8
7	17	27.4
≥ 8	34	54.8

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

	Bajo (n = 8)	Intermedio (n = 25)	Alto (n = 29)	Valor de p
APE (ng/mL)	6.16 ± 3.08	13.34 ± 4.31	31.83 ± 22.31	< 0.0001§
Suma de Gleason definitiva				0.48‡
≤ 6	1	5	5	
7	3	9	5	
≥ 8	4	11	19	
Estadio patológico				0.06‡
pT2	4	4	2	
pT3a	—	2	5	
pT3b	4	14	14	
N+	0	5	8	

§Prueba t de Student.

‡Prueba Chi cuadrada.

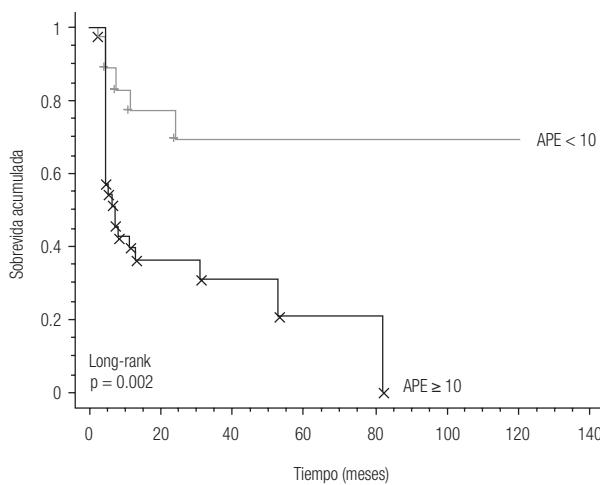


Figura 1. Sobrevida libre de recurrencia de acuerdo al nivel inicial de APE en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado y/o ganglios positivos.

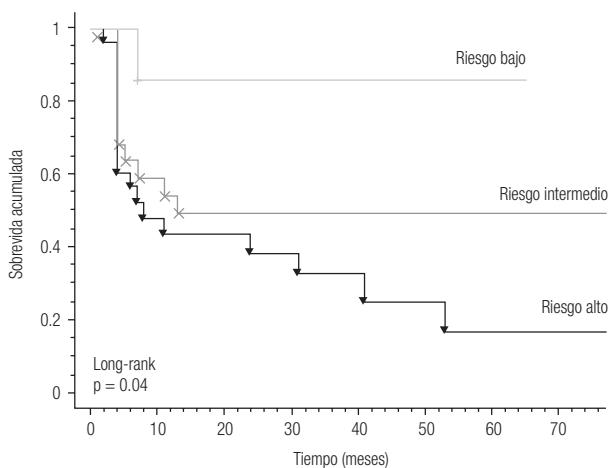


Figura 2. Sobrevida libre de recurrencia de acuerdo con grupo de riesgo en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado y/o ganglios positivos.

SOBREVIDA LIBRE DE RECURRENCIA

Se presentó RB en 32 casos (51.6%). La sobrevida libre de recurrencia a cinco años para los pacientes con APE preoperatorio < 10 y ≥ 10 ng/mL fue de 69 y 20%, respectivamente (prueba de log-rank $p = < 0.002$ (figura 1)). La sobrevida libre de recurrencia a cinco años para los pacientes en el grupo de riesgo bajo, intermedio y alto fue de 85, 49 y 16% (prueba de log-rank $p = < 0.04$ (figura 2)).

ANÁLISIS UNIVARIADO Y MULTIVARIADO

En el análisis univariado, el APE ≥ 10 ng/mL ($p = < 0.01$) y el grupo de riesgo ($p = 0.007$) se asociaron con la posi-

Tabla 3. Análisis univariado y multivariado para predecir el riesgo de recurrencia bioquímica en 62 pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado y/o con ganglios positivos después de tratamiento quirúrgico

	Univariado	Multivariado	
	Valor de p	RR [IC 95%]	Valor de p
APE ≥ 10	0.01	3.46 [0.98-12.16]	0.05
Gleason definitivo ≥ 8	0.54	—	—
Márgenes quirúrgicos	0.15	—	—
Estadio patológico	0.10	—	—
Grupo de riesgo	0.007	3.52 [1.14-10.89]	0.02

bilidad de RB. En el análisis multivariado (tabla 3), sólo el grupo de riesgo ($p < 0.02$) mantuvo una asociación independiente con RB. El APE ≥ 10 ng/mL 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 localizado. Sin embargo, el manejo de la enfermedad localmente avanzada, de alto grado (suma de Gleason definitivo ≥ 8) o con metástasis ganglionares microscópicas es controversial. Van Poppel y cols.,¹¹ demostraron que la PRR como monoterapia es una alternativa eficaz en el manejo de pacientes con CaP en estadio T3, particularmente en los que tienen un APE inicial < 10 ng/mL, lo cual es compatible con nuestros hallazgos. Según el mismo grupo de autores, la posibilidad de complicaciones no debe ser un impedimento absoluto para llevar a cabo tratamiento quirúrgico en enfermedad localmente avanzada, ya que los eventos serios ocurren con menor frecuencia de lo esperado.¹² Otro estudio reciente mostró mejor evolución en pacientes con enfermedad en estadio clínico cT4 tratados quirúrgicamente cuando fueron comparados con aquellos tratados con hormonoterapia (HT) o radioterapia (RT) solas, y similar a la de los que recibieron RT y HT combinadas.¹³

Estudios recientes demuestran que, a pesar de que la enfermedad de alto grado confiere un mal pronóstico, los pacientes con un APE bajo al momento del diagnóstico se benefician de tratamiento quirúrgico.¹⁴ Aunque muchos de los tumores de alto grado pueden presentar extensión extraprostática, los que se encuen-

tran confinados a la glándula parecen tener un pronóstico adecuado después de PRR.¹⁵ Sin embargo, la mejor opción terapéutica parece ser la terapia multimodal, consistente en PRR con RT adyuvante o de salvamento y HT, aunque existen nuevas alternativas que aún se encuentran en investigación.¹⁶

Algunos estudios sugieren que los pacientes con metástasis ganglionares microscópicas, pueden tener un adecuado pronóstico y que la cirugía puede ser curativa en aquellos con escasa carga tumoral (estadio N1).¹⁷ En una serie de 168 casos de CaP con invasión ganglionar, Cadeddu y colaboradores encontraron mejor evolución en los que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico en comparación con los que fueron manejados en forma conservadora.¹⁸

Las limitaciones de nuestro estudio incluyen el carácter retrospectivo del análisis y el número limitado de pacientes, lo cual probablemente influyó para que algunos factores pronóstico ya conocidos no alcanzaran una asociación independiente con el riesgo de recurrencia (p.ej., estadio patológico y márgenes quirúrgicos).

Nuestros resultados sugieren que la cirugía es una herramienta útil en el manejo de la enfermedad localmente avanzada, de alto grado o con metástasis ganglionares. Aunque la PRR sola parece ofrecer un adecuado control oncológico, el papel de la terapia adyuvante inmediata en la evolución a largo plazo, debe ser evaluado en estudios prospectivos. Bolla et al.,¹⁹ demostraron un incremento en la sobrevida libre de recurrencia bioquímica y en la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con CaP localmente avanzado sometidos a RT posoperatoria. No obstante, encontraron beneficio en la sobrevida global.

■ CONCLUSIÓN

Los pacientes con CaP localmente avanzado y/o invasión ganglionar tratados con PRR como monoterapia tienen un mal pronóstico. En esta población, es posible lograr un adecuado control oncológico de la enfermedad cuando el APE preoperatorio es menor a 10 ng/mL

y particularmente en los que reúnen criterios del grupo de riesgo bajo. La clasificación de D'Amico es útil para predecir el riesgo de recurrencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khan MA, Mangold LA, Epstein JI, Boitnott JK, Walsh PC, Partin AW. Impact of surgical delay on long-term cancer control for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2004;172(5 Pt 1):1835-9.
2. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, et al. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institution pooled analysis. *Eur Urol* 1997;32(4):385-90.
3. Heidenreich A, Aus G, Abbou CC, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2005;48(4):546-51.
4. Cheng L, Zincke H, Blute M, Bergstrahl EJ, Scherer B, Bostwick DG. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer* 2001;91(1):66-73.
5. Ghavamian R, Bergstrahl EJ, Blute M, Slezak J and Zincke H. Radical retropubic prostatectomy plus orchectomy versus orchectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol* 1999;161(4):1223-7.
6. Bader P, Burkhardt R, Markwalder R, Studer U. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol* 2003;169(3):849-54.
7. Kroepf D, Loewen H, Roggenbuck U, Musch M, Klevecka V. Disease progression and survival in patients with prostate carcinoma and positive lymph nodes after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int* 2006;97(5):985-91.
8. Greene FL, Page DL, Fleaming ID et al. American Joint Committee on Cancer. Manual for staging cancer (6th ed.). New York, NY, Springer 2002:337-346.
9. Walsh PC. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. *J Urol* 1998;160(6 Pt 2):2418-24.
10. Amling CL, Bergstrahl 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.
11. Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P, Vanuytsel L, Van de Voorde W, Baert L. Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38(4):372-9.
12. Van Poppel H, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: results of a feasibility study (EORTC 30001). *Eur J Cancer* 2006;42(8):1062-7. Epub 2006 Apr 18.
13. Johnstone PA, Ward KC, Goodman M, Assikis V, Petros JA. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer* 2006;106(12):2603-9.
14. Rodriguez-Covarrubias F, Larre S, De La Taille A, Abbou CC, Salomon L. The outcome of patients with pathological Gleason score ≥ 8 prostate cancer after radical prostatectomy. *BJU Int* 2008;101(3):305-7.
15. Ohori M, Goad JR, Wheeler TM, Eastham JA, Thompson TC, Scardino PT. Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer? *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1843-9.
16. Van Poppel H, Joniau S. An Analysis of Radical Prostatectomy in Advanced Stage and High-Grade Prostate Cancer. *Eur Urol* 2008;53(2):253-9.
17. Frazier HA 2nd, Robertson JE and Paulson DF: Does radical prostatectomy in the presence of positive lymph nodes enhance survival? *World J Urol* 1994;12(6):308-12.
18. Cadeddu JA, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Stage D1 (T1-3, N1-3, M0) prostate: a case-controlled comparison of conservative treatment versus radical prostatectomy. *Urology* 1997;50(2):251-5.
19. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Caagh 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(9485):572-8.