



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

# **Márgenes positivos en cáncer de próstata, actualización y revisión de la experiencia en una institución de IV nivel**

**Christian Buitrago Carrascal**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía  
Bogotá, Colombia  
2013



# **Márgenes positivos en cáncer de próstata, actualización y revisión de la experiencia en una institución de IV nivel**

**Christian Buitrago Carrascal**

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:  
**Urólogo**

Director:  
Doctor Wilfredo Donoso Donoso

Línea de Investigación:  
Urología

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía  
Ciudad Bogotá, Colombia  
2013



*A mi mamá, papá, hermano e HIJA, gracias por su apoyo incondicional, motivación, consejos y paciencia. Gracias por demostrarme que todo empieza en casa y es para los de la casa.*

*Especial agradecimiento a cada uno de mis profesores de Tauro, bastiones de mi formación como Urólogo.*







## Resumen

El cáncer de próstata es la segunda causa de muerte maligna en hombres y constituye un serio problema de salud pública. La prostatectomía radical retropúbica es la única terapia que ha demostrado mejoría de la supervivencia. Este estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, muestra una serie de 132 pacientes con cáncer de próstata llevados a prostatectomía radical, con o sin linfadenectomía pélvica, y analiza los factores de riesgo pre y post operatorios, la localización y el pronóstico de recaída bioquímica de los márgenes positivos en la patología quirúrgica. Los resultados fueron similares a los reportados en la literatura. Aproximadamente 30% de los pacientes tuvieron márgenes positivos, principalmente únicos y apicales, pero solo tuvieron impacto sobre la recaída bioquímica si estaban asociados a otros factores de riesgo como Gleason > 7, compromiso ganglionar o extraprostático. En conclusión, la presencia de márgenes quirúrgicos positivos post prostatectomía radical, depende de muchos factores técnicos e histopatológicos, y no aumenta el riesgo de recaída bioquímica *per se*.

**Palabras clave:** cáncer de próstata, márgenes quirúrgicos positivos, prostatectomía radical retropúbica, estadio patológico, pronóstico, recaída bioquímica.

## Abstract

Prostate cancer is the second leading cause of malignancy in men and is a serious public health problem. Radical retropubic prostatectomy is the only therapy that has demonstrated improved survival. This observational, retrospective and descriptive research, shows data on 132 patients with prostate cancer underwent radical

prostatectomy, with or without pelvic lymphadenectomy, and analyzes the risk factors pre and post operative, location and prognosis of biochemical relapse positive margins in surgical pathology. The results were similar to those reported in the literature. Approximately 30% of patients had positive margins, mostly unique and apical, but only had an impact on biochemical relapse if they were associated with other risk factors such as Gleason > 7, nodal or extraprostatic. In conclusion, the presence of positive surgical margins after radical prostatectomy depends on several technical factors and histopathological, and does not increase the risk of biochemical progression *per se*.

**Keywords: prostate cancer, positive surgical margins, radical retropubic prostatectomy, neoplasm staging, prognosis, PSA recurrence**

## Tabla de Contenido

|  |             |
|--|-------------|
| <b>Pág.</b>  |             |
| <b>Resumen</b>   | <b>IX</b>   |
| <b>Lista de gráficas</b>                                     | <b>XIII</b> |
| <b>Tabla de contenido</b>                                    | <b>XI</b>   |
| <b>Lista de gráficas</b>                                     | <b>XIV</b>  |
| <b>Lista de tablas</b>                                       | <b>XV</b>   |
| <b>Introducción.....</b>                                     | <b>1</b>    |
| <b>1. Cáncer de próstata .....</b>                           | <b>5</b>    |
| <b>1.1 Epidemiología.....</b>                                | <b>5</b>    |
| <b>1.2 Diagnóstico.....</b>                                  | <b>5</b>    |
| <b>1.3 Clasificación .....</b>                               | <b>6</b>    |
| <b>1.4 Tratamiento.....</b>                                  | <b>8</b>    |
| 1.4.1 Observación y Vigilancia activa.....                   | 8           |
| 1.4.2 Radioterapia .....                                     | 8           |
| 1.4.3 Prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica ..... | 9           |
| <b>2. Márgenes positivos .....</b>                           | <b>10</b>   |
| <b>2.1 Definición .....</b>                                  | <b>10</b>   |
| <b>2.2 Epidemiología.....</b>                                | <b>10</b>   |
| <b>2.3 Etiología .....</b>                                   | <b>10</b>   |
| 2.3.1 Dependiente del cirujano.....                          | 10          |
| 2.3.2 Dependiente de la técnica quirúrgica .....             | 11          |
| 2.3.3 Dependiente del patólogo .....                         | 11          |
| <b>2.4 Tipos de márgenes.....</b>                            | <b>11</b>   |
| <b>2.5 Factores pronósticos.....</b>                         | <b>12</b>   |
| 2.5.1 Localización.....                                      | 12          |
| 2.5.2 Extensión.....   | 13          |
| 2.5.3 Gleason y PSA.....                                     | 13          |
| 2.5.4 TNM.....   | 13          |
| 2.5.5 Grupos de riesgo.....                                  | 13          |

|  |           |
|--|-----------|
| 2.6 Tratamiento.....                           | 14        |
| <b>3. Materiales y métodos .....</b>           | <b>17</b> |
| 3.1 Diseño de estudio .....                    | 17        |
| 3.2 Tamaño de la muestra .....                 | 17        |
| 3.3 Métodos .....                              | 17        |
| 3.3.1 Objetivo general .....                   | 17        |
| 3.3.2 Objetivos específicos .....              | 17        |
| 3.4 Criterios de inclusión .....               | 18        |
| 3.5 Criterios de exclusión.....                | 18        |
| 3.6 Recolección de datos .....                 | 18        |
| 3.7 Análisis de datos.....                     | 18        |
| <b>4. Resultados .....</b>                     | <b>19</b> |
| <b>5. Discusión.....</b>                       | <b>27</b> |
| <b>6. Conclusiones y recomendaciones .....</b> | <b>31</b> |
| 6.1 Conclusiones.....                          | 31        |
| 6.2 Recomendaciones .....                      | 31        |
| <b>Bibliografía.....</b>                       | <b>35</b> |

## Lista de gráficas

**Pág.**

|                   |   |    |
|-------------------|---|----|
| <b>Gráfica 1:</b> | Márgenes y estadío patológico.....      | 22 |
| <b>Gráfica 2:</b> | Márgenes - iPSA.....                    | 22 |
| <b>Gráfica 3:</b> | Márgenes y Gleason post quirúrgico..... | 22 |

## Lista de tablas

### Pág.

|                 |  |    |
|-----------------|--|----|
| <b>Tabla 1:</b> | Clasificación TNM (Tumor-Ganglios-Metástasis) del Cáncer de Próstata, UICC, 2009 [21]..... | 6  |
| <b>Tabla 2:</b> | Características clínicas.....  | 19 |
| <b>Tabla 3:</b> | Características post quirúrgicas.....  | 20 |
| <b>Tabla 4:</b> | Características clínico – patológicas generales de los márgenes positivos.....             | 21 |
| <b>Tabla 5:</b> | Recaída bioquímica y características clínico patológicas.....                              | 23 |





# Introducción

El cáncer de próstata constituye la neoplasia no dermatológica más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer en hombres de países occidentales. Desde 1994, con la introducción del PSA (antígeno prostático específico) como método de tamización, ha habido un aumento significativo en el diagnóstico de cáncer de próstata, principalmente órgano-confinado [1,2].

El único tratamiento que ha demostrado aumento de la supervivencia sobre la observación ha sido la prostatectomía radical [3-5]. Sin embargo, el rol de la cirugía ha sido puesto en tela de juicio para el manejo de enfermedad extraprostática o con márgenes quirúrgicos positivos, recomendando radioterapia adyuvante para aumentar la supervivencia global y libre de recaída [6-8]. Actualmente, analizando los estudios que apoyan esta hipótesis y teniendo en cuenta que fueron desarrollados antes de iniciar la era del PSA, se abre un nuevo debate al considerar que estos pacientes se diagnosticaban en estadios patológicos más avanzados a los de nuestra época, y además, algunos de estos pacientes asignados al grupo de observación no presentaron recaída bioquímica [9-10]. Entonces, ¿qué pacientes son los que realmente se benefician de la cirugía?, ¿cuáles requieren radioterapia adyuvante y cuáles de salvamento?, ¿qué factores de riesgo debo tener en cuenta?, ¿margen positivo o extensión extraprostática es igual a recaída?; estos son solo unos de los interrogantes que surgen en el manejo del cáncer de próstata en el siglo XXI.

Investigaciones recientes han demostrado que si bien, en principio, la presencia de márgenes positivos constituye una falla del tratamiento local de la enfermedad, estos no tienen ningún impacto sobre la supervivencia a largo plazo, con lo cual se puede evitar un tratamiento innecesario de radioterapia adyuvante [11].

El presente estudio describe las variables clínico-patológicas de una serie de pacientes llevados a prostatectomía radical en una institución de IV nivel de nuestro país, y evalúa

la presencia de márgenes positivos, su incidencia, localización, cantidad y relación con la incidencia de recaída bioquímica.





# 1. Cáncer de próstata

## 1.1 Epidemiología

En los Estados Unidos, el cáncer de próstata es la neoplasia de órgano sólido más común, con una incidencia de 214740 casos nuevos en el 2012, por encima del pulmonar y el colorectal. Representa el 29% de los tumores malignos y el 9% de las muertes por cáncer en los hombres. Afecta principalmente a adultos mayores y su prevalencia general es más alta en países desarrollados, 15% vs 4% [1, 12]. En Colombia no existen datos confiables pero se estimó una tasa anual de 47,8 – 64,8 casos/100000 hombres entre los años del 2002 y 2006, con una mortalidad aproximada de 11,9/100000 hombres [13].

## 1.2 Diagnóstico

Actualmente en nuestro país se recomienda tamización anual con PSA y tacto rectal a partir de los 40 años si hay factores de riesgo -raza negra o familiar en primer grado con cáncer de próstata-, o de los 50 años si no los tiene. Sin embargo las políticas Europeas y Americanas tienden a aumentar este rango de tamización para disminuir costos y evitar el sobretamamiento de enfermedades benévolas. Dos grandes estudios con buen nivel de evidencia soportan estos cambios, el PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovary), en EEUU, y el ERSPC (European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer), en Europa [14-16].

El nivel del PSA también ha variado significativamente. El corte más aceptado es de 4 ng/ml, pero el riesgo de cáncer de próstata aumenta progresivamente desde 10% para un intervalo de 0,6 – 1 ng/ml, hasta 24-27% entre 2,1 – 4 ng/ml [14].

Cerca del 18% de los pacientes son diagnosticados solo con tacto rectal (TR), independiente del valor del PSA [17]. Un TR anormal en pacientes con PSA > 2ng/ml tiene un valor predictivo positivo de 5 – 30% [18].

La biopsia prostática guiada con ecografía transrectal es el método de confirmación recomendado. Se deben tomar al menos 8 – 10 muestras de la zona periférica en glándulas de 30 – 40 cc. Más de 12 muestras en la primera biopsia no aumentan la probabilidad diagnóstica, y solo se reservan para pacientes con indicación de biopsia a repetición, incluyendo la zona transicional (TR anormal, PSA persistentemente elevado o proliferación acinar atípica pequeña) [14, 19].

## 1.3 Clasificación

El sistema utilizado es el TNM del 2009 actualizado por la Unión Internacional Contra el Cáncer (siglas en inglés UICC) [20]. La T, tumor, es inicialmente clínica (cT) y se define por el tacto rectal y el hallazgo de imágenes hipoecoicas en la ecografía transrectal. Al realizar la prostatectomía radical, este espécimen patológico constituye la T (pT). La N, *nodos*, ganglios, es el resultado de la linfadenectomía. La M, metástasis, se define por imágenes diagnósticas.

**Tabla 1: Clasificación TNM (Tumor-Ganglios-Metástasis) del Cáncer de Próstata, UICC, 2009 [21]**

---

### T – Tumor primario

---

Tx No se puede evaluar el tumor primario

T0 Ausencia de datos del tumor primario

T1 Tumor clínicamente inapalpaable, no palpable ni visible

T1a Hallazgo histológico incidental en 5% o menos del tejido resecado

T1b Hallazgo histológico incidental en más del 5% del tejido resecado

T1c Tumor identificado por biopsia

T2 Tumor limitado a la próstata

T2a Tumor compromete la mitad o menos de un lóbulo

T2b Tumor compromete a más de la mitad de un solo lóbulo

T2c Tumor compromete a los dos lóbulos

T3 Tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática

T3a Extensión extracapsular (uni o bilateral), incluida la afectación microscópica de la vejiga

T3b Tumor compromete las vesículas seminales

T4 Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes diferentes de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores o pared de la pelvis

---

**N – Ganglios linfáticos regionales**

---

Nx No se pueden evaluar

N0 Sin compromiso de ganglios regionales

N1 Metástasis ganglionares regionales

---

**M- Metástasis a distancia**

---

Mx No se pueden evaluar metástasis a distancia

M0 Sin metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

M1a Ganglios linfáticos no regionales

M1b Metástasis óseas

M1c Metástasis a otros focos

---

*Un tumor hallado en uno o ambos lóbulos mediante una biopsia por punción, pero que no es palpable ni visible, se clasifica como T1c*

*La invasión del vértice de la próstata, o de la cápsula prostática (pero sin sobrepasarla), no se clasifica como pT3, sino como pT2*

*Cuando exista más de un foco de metástasis, debe utilizarse la categoría más avanzada*

---

La puntuación de Gleason es el sistema más utilizado para estadificar el adenocarcinoma de próstata [21]. Dicha puntuación es la suma de los dos patrones más frecuentes (grado 1-5) de crecimiento tumoral observados y oscila entre 2 y 10, siendo 2 el menos agresivo y 10 el más agresivo. Se debe reportar un patrón terciario cuando exista un tercer grado más agresivo que los dos más frecuentes y se encuentre en < 5% del material de la biopsia [22 - 24].

La clasificación de D'Amico permite determinar el riesgo de recaída bioquímica a 5 años basado en el estadio clínico prebiótico, así [25]:

- ❖ Bajo riesgo: cT≤2a, iPSA ≤ 10 ng/ml y Gleason total ≤ 6.   Recaída: 14,8%
- ❖ Intermedio: cT2b, iPSA 10 - 20 ng/ml y Gleason total: 7   Recaída: 37%
- ❖ Alto riesgo: cT≥2c, iPSA > 20 ng/ml y Gleason ≥8       Recaída: 47%

## 1.4 Tratamiento

En la actualidad existen diferentes opciones de manejo que se basan en los sistemas de clasificación anteriormente descritos, la edad del paciente, su expectativa de vida y comorbilidades, el estadio patológico y los efectos adversos de cada una de las alternativas terapéuticas.

### 1.4.1 Observación y Vigilancia activa

Si bien la incidencia de cáncer de próstata es alta, la mortalidad no es tan elevada. En varios estudios de necropsias de pacientes fallecidos por otras causas se ha constatado que aunque el 60-70% de los hombres ancianos tiene un diagnóstico histológico de cáncer de próstata, un porcentaje significativo no presentan progresión [26, 27]. Visto de otra forma, el riesgo de un hombre de ser diagnosticado con cáncer de próstata durante su vida es de 15 – 20%, y el de morir por esta causa es solo del 3% [1].

Con el fin de reducir el riesgo de sobretratamiento en aquellos pacientes con neoplasias de bajo riesgo, cada más en aumento después del uso masivo del PSA, se han propuesto opciones de tratamiento conservador.

La observación y la vigilancia activa pueden considerarse en pacientes con enfermedad órgano-confinada, de bajo riesgo y con una esperanza de vida menor a 10 años [28]. En tres estudios con datos obtenidos durante más de 15 años, la supervivencia específica de la enfermedad fue del 80, 79 y 58%, respectivamente [3,29,30]. Recientemente el PIVOT también demostró que la cirugía radical no tiene impacto sobre la mortalidad de aquellos pacientes con enfermedades de bajo riesgo [31]. Lo que vale la pena resaltar, como ocurre en el estudio de Chodak y col, es que existe un mayor riesgo de progresión en los pacientes con tumores moderadamente diferenciados, con metástasis en 22% contra 8% en los de bajo riesgo [32, 33]. Con el fin de realizar una estadificación más oportuna se propone la vigilancia activa, que pese a que carece de estudios de peso para definir protocolos precisos de seguimiento, ofrece un diagnóstico más exacto en pro de detectar tumores más agresivos con TR, PSA y Eco-biopsia de próstata seriada [34].

### 1.4.2 Radioterapia

Aunque no se han realizado estudios aleatorizados que comparen la prostatectomía radical con radioterapia externa o braquiterapia, el consenso del Instituto Nacional de Salud en los EEUU (siglas en inglés, NHI) de 1988, el Grupo Oncológico de Radioterapia (siglas en inglés, RTOG) y la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (siglas en inglés, EORTC), han demostrado que la radioterapia ofrece iguales índices de supervivencia a largo plazo que la cirugía, con una calidad de vida similar [35,36].

La braquiterapia se recomienda para pacientes con tumores de bajo riesgo, con volúmenes prostáticos < 50ml, sin resección transuretral previa y sin síntomas urinarios obstructivos (IPSS>12) [37]. Se ha publicado que la supervivencia libre de recaída después de 5 y 10 años es de 71 - 93 % y 65 - 85 %, respectivamente [38-42].

Adicionalmente, la radioterapia puede ser usada como terapia adyuvante o de salvamento después de prostatectomía radical, idealmente con PSA de 0,5 ng/ml. La EUA recomienda radioterapia adyuvante a todo paciente con estadio patológico pT3, máxime si tiene márgenes positivos [14]. Este tema se discute con más detalles en el siguiente capítulo.

### **1.4.3 Prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica**

El objetivo primario del manejo quirúrgico consiste en la extirpación local y completa del cáncer mediante la resección de toda la próstata y las vesículas seminales. A menudo, se acompaña de una linfadenectomía pélvica bilateral. Todo hombre con enfermedad órgano-confinada o algunos con localmente avanzada, y expectativa de vida  $\geq 10$  años, es candidato a cirugía con intención curativa. No existe umbral por edad, priman las comorbilidades [34,43,44].

La técnica quirúrgica inicialmente fue descrita por Young en 1904 [45], utilizando un abordaje perineal. Millin y Memmelaar realizan el primer abordaje retropúbico en 1947, y Walsh y Donker describen la anatomía y reparo del complejo venoso dorsal y los paquetes neurovasculares en 1982, logrando un mejor control vascular e iniciando la conservación de la función eréctil y la continencia [46,47]. En la actualidad, la prostatectomía radical es el único tratamiento del cáncer órgano-confinado que ha mostrado un impacto positivo sobre la supervivencia específica del cáncer en comparación con el manejo conservador [48]. Como todas, es una cirugía dependiente de la experiencia del cirujano [49-51]. Al parecer no hay diferencias entre la cirugía abierta, laparoscópica y la robótica en cuanto a control de la enfermedad [52]. Cerca del 30% de los pacientes presentan márgenes positivos, y el 9% tienen compromiso de vesículas seminales [53].

La utilidad de la linfadenectomía pélvica es debatida pese a que es el único método que determina con precisión el estado ganglionar, aportando información importante para el pronóstico. La decisión de realizarla y la extensión de la misma se basan en varios normogramas que coinciden en que pacientes con tumores de bajo grado según D'Amico, tienen un riesgo no mayor de 7% de compromiso ganglionar [54]; mientras que hay otras publicaciones que reportan compromiso ganglionar de 19 – 35% en tumores de alto riesgo [55-57]. En consecuencia, se recomienda linfadenectomía pélvica ampliada para optimizar la estadificación y mejorar eventualmente la supervivencia de pacientes con tumores de riesgo intermedio y alto, y se deja a consideración individual en los de bajo riesgo.

## 2. Márgenes positivos

### 2.1 Definición

Presencia de células malignas marcadas con tinta china en el borde de resección externo de la pieza quirúrgica [58-63]. En caso de estar presentes, se informan como R1 o R+, o como R0 o R-, si están negativos.

En la última década se han sumado al objetivo primario de la prostatectomía radical de ofrecer una extirpación local y completa del cáncer de próstata, los objetivos complementarios de preservar la continencia urinaria, la función eréctil y disminuir la presencia de recaída bioquímica, de complicaciones peri-operatorias y de márgenes positivos, con el fin de garantizar un tratamiento más integral [3]. Estos propósitos se agrupan en el término de pentafecta [64,65]. En consecuencia, la presencia de márgenes positivos constituye una falla en el tratamiento local de la enfermedad [66]. Pero, ¿son clínicamente significativos?, ¿aumentan en verdad la probabilidad de recaída o progresión?, ¿requieren siempre de una terapia adyuvante?. Estos son unos de los interrogantes que se pretenden resolver en la actualidad.

### 2.2 Epidemiología

Los reportes generales de márgenes positivos varían ampliamente reflejando que múltiples factores relacionados con el estadio tumoral, los pacientes, el modo de procesamiento de la patología y la técnica quirúrgica, influyen. En general, el programa SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*), reporta una incidencia de 21,3% desde 1998 – 2006 [67], con revisiones posteriores de estos mismos pacientes que describen 28% para pT2a [68]. En el trabajo de Han y col., en el cual se analizan 9000 prostatectomías radicales en un período de 29 años, se encontró una disminución en la frecuencia de márgenes positivos de 40% a menos del 10% en los años de 1982 y 2001 respectivamente. Al evaluar solo a los pacientes pT3a, la prevalencia se mantuvo en 25%, lo cual deja entrever una fuerte relación con el estadio clínico-patológico [69]. De otro lado, Vis y col., reportaron progresión del PSA de 33% vs 7,9% con márgenes positivos vs negativos [70].

### 2.3 Etiología

#### 2.3.1 Dependiente del cirujano

No es un secreto, a mayor experiencia quirúrgica menor índice de márgenes positivos. Vickers y col. evaluaron la curva de aprendizaje de 72 cirujanos, para un total de 7765 prostatectomías radicales retropúbicas, y encontraron una incidencia de márgenes

positivos de 40% en los 10 primeros casos y de 25% después de 250 [71]. La técnica robótica parece tener una curva más rápida, con márgenes positivos en 45%, 25% y 11%, al completar 33, 66 y 100 casos respectivamente [72]. Klein y col.: la experiencia del cirujano es un factor independiente para recaída bioquímica [73].

### 2.3.2 Dependiente de la técnica quirúrgica

La falta de unos límites bien definidos y la ausencia de cápsula quirúrgica en algunas áreas de la próstata hacen difícil la disección completa, contrario a los que pasa en otros tumores como el cáncer colorrectal [74]. En el 2007, Eastham publica resultados de 2442 cirugías abiertas con márgenes positivos globales de 11% y de 22% en T3 [75]. Con la técnica laparoscópica la incidencia es mayor, 24% en general y 45% en T3 (Katz, 2003) [76]; y en el abordaje con robot, Patel describe 15% en promedio y 33% en T3 después de 8095 procedimientos [77].

### 2.3.3 Dependiente del patólogo

Al igual que la cirugía este un factor operador-dependiente. Idealmente se debe contar con un grupo interdisciplinario que incluya un Uropatólogo interesado en buscar los márgenes positivos y que tenga el entrenamiento para distinguirlos de una extensión extraprostática o incisión intraprostática. Esta diferenciación se hace especialmente difícil hacia la región posterolateral por la necesidad de evaluar grasa periprostática y la presencia de una reacción desmoplásica y fibrótica asociada al compromiso extraprostático, fácilmente confundible con una incisión intraprostática o un falso positivo [59,78].

Como recomendaciones generales, el consenso internacional de patología indica realizar cortes perpendiculares cada 3 – 5 mm desde el ápex hasta la base, y entintar toda la glándula.

## 2.4 Tipos de márgenes

Desde el punto de vista quirúrgico existen tres clases, cada uno con diferente pronóstico [66]:

- Asociado a extensión extraprostática, pT3aNxMxR1 ó pT3aNxMx+
- Con tumor órgano confinado, pT2NxMxR1 ó pT2NxMx+
- Con tumor órgano confinado pero con incisión intraprostática – iatrogénico -. Pese a ser pT2R1, se debe tratar y seguir como si fuera un pT3aR1 o pT3aR+

## 2.5 Factores pronósticos

### 2.5.1 Localización

Este es uno de los factores más estudiados sobre el pronóstico de la enfermedad.

- **Apical:** constituye el sitio más frecuente de presentación dada la dificultad técnica que ofrece esta área de la próstata por su ubicación cercana al pubis, su estrecha relación con el plejo de Santorini y los haces neurovasculares [77,79,80]. Por otro lado, esta zona carece de cápsula verdadera y al exámen histopatológico se describe una reacción desmoplásica similar al tejido periprostático [58]. Ohori y col (1999), reportaron supervivencia libre de recurrencia a 5 años de 70% con márgenes positivos en ápex vs 81% con márgenes negativos, por lo que actualmente se asume que esta localización no influye sobre el pronóstico de la enfermedad [84].
- **Postero-lateral:** ocupa el segundo puesto en frecuencia, está generalmente relacionado con la preservación de los paquetes neurovasculares, y es el de más alto riesgo de recaída bioquímica [76, 77, 81-83]. Eastham y col (2007), analizaron una serie de 2242 prostatectomías radicales realizadas entre 1983 – 2004, y reportaron márgenes positivos en 11% de todos los pacientes, de los cuales 37% fueron en ápex y 35% posterolaterales, con hazard ratio (HR)  $\approx 1$  y  $\approx 3$  para recaída bioquímica respectivamente [81]. Ante esta situación, muchos urologos oncológicos contradicen los principios de la cirugía pentafecta de Patel y col, y proponen dar prioridad al control local de la enfermedad sobre la preservación de la función eréctil.
- **Fascia de Denonvilliers:** siguiente en frecuencia, con un incidencia de 13% en los pacientes con márgenes positivos [85]. Pese a que contiene fibras para la erección de los cuerpos cavernosos y la función del elevador del ano, muchas veces puede ser necesario reseca esta fascia para optimizar el control local del cáncer [86,87]
- **Cuello vesical:** presente en 1-2% de los pacientes con cáncer de próstata y responsable del 11% de estos márgenes [75]. Antiguamente se clasificaba como pT4, pero el nuevo consenso de la UICC 2009, definió la invasión microscópica del cuello como pT3a. Pierorazio y col. evaluaron 198 hombres con márgenes solo en el cuello vesical, y encontraron una supervivencia libre de enfermedad a 12 años de 37% y cáncer específica de 92%, similar a la hallada en pacientes pT3b y pT3a, respectivamente [88]. Yet y col, afirman que el compromiso del cuello vesical es un factor independiente para recaída bioquímica [89]. Si el cirujano tiene dudas intraoperatorias, puede realizar biopsia por congelación con una sensibilidad y especificidad de 67% y 90%, y un valor predictivo positivo y negativo de 90 y 65%, respectivamente [90].

## 2.5.2 Extensión

El tamaño del margen también ha demostrado ser un factor de mal pronóstico para recaída bioquímica. Shikanov y col (2009), estudiaron una cohorte de 1398 pacientes tratados con prostatectomía radical robótica, 243 de ellos con márgenes positivos (17%), y reportaron que aquellos menores de 1 mm tienen una supervivencia libre de recaída similar a los que tienen márgenes negativos, mientras que los mayores de 3 mm tienen un HR de 14,8 (1,8 – 122, CI 95%, p: 0,01) [83,91].

La presencia de uno o varios focos también cambia el pronóstico. Stephenson y col (2009), describen una supervivencia libre de recaída a 7 años de 62% si el margen es unifocal, y de 49% si es multifocal [92].

## 2.5.3 Gleason y PSA

Continuando con el trabajo de Stephenson y col, ellos encontraron que a mayor Gleason peor índice de recaída, con supervivencia libre de enfermedad de 76%, 55% y 17% para Gleason de 2-6, 7 y 8-10, respectivamente [92]. Datos similares a 10 años fueron descritos por Karakiewicz y col, 62% con Gleason  $\leq 6$  y 22% con Gleason 7 – 10 [93].

Tefilli y col [52], le sumaron el valor del PSA al Gleason y documentaron un aumento significativo de las recaídas así: Gleason 2-6 con PSA<10, 9%, y con PSA>10, 71%; Gleason 7 con PSA<10, 26%, y con PSA>10, 47%; Gleason 8-10 con PSA<10, 46%, y con PSA>10, 83% [94].

## 2.5.4 TNM

En cuanto al estadio tumoral, los estudios recalcan a la presencia de extensión extraprostática y la invasión de vesículas seminales, como factores de peor pronóstico ante la evidencia de márgenes positivos. Han y col, describen para pacientes con pT3a una supervivencia libre de enfermedad a 10 años de 73% con Gleason 2-6 y de 42% con Gleason 7 – 10 [95].

En el caso de invasión de vesículas seminales y márgenes positivos la cuestión es más dramática aún. Tefilli y col, reportan una disminución de la supervivencia libre de enfermedad a 5 años de pacientes pT3b de 49% a 14% al sumarle márgenes positivos [94]. De forma similar, Swanson y col. encontraron supervivencia global a 5 años de pT3b con R0: 56% vs R1: 21%, y Pierorazoi y col. un aumento en el riesgo de recaída de 2,5 veces ( $p<0,001$ ) [96,97].

## 2.5.5 Grupos de riesgo

Alkhateeb y col, revisaron una serie de 1268 prostatectomías radicales abiertas y laparoscópicas con márgenes positivos en 20,8% de los pacientes. Clasificaron los

pacientes en bajo (PSA<10, Gleason<7), intermedio (PSA 10 – 20, Gleason: 7) y alto riesgo (PSA<20, Gleason>7). Evaluaron la supervivencia libre de progresión bioquímica al cabo de un seguimiento de 79 meses sin encontrar diferencias en los pacientes de bajo riesgo (R0: 99,6%; R1: 94,9%, p: 0,53), pero sí en los de intermedio (R0: 93,5%; R1: 83%) y alto riesgo (R0: 78,5%; R1: 57%) [98].

## 2.6 Tratamiento

El debate final recae en la pertinencia de radioterapia adyuvante para todo paciente con extensión extraprostática y/o márgenes positivos como lo recomienda la Asociación Europea de Urología, EUA, vs el manejo expectante con observación y radioterapia de salvamento [99].

En la década pasada, tres ensayos clínicos aleatorizados fueron iniciados para evaluar el efecto de la radioterapia adyuvante en estos pacientes. El EORTC 22911 publicado en el 2005 (siglas en inglés, *The European Organisation for Research and Treatment of Cancer*), el SWOG 8794, actualizado en el 2009 (siglas en inglés, *Southwest Oncology Group*), y el ARO 96-02/AUO 09/95 también del 2009 [6 – 8].

El SWOG 8794 reclutó pacientes R1 o pT3a-b, sin compromiso ganglionar y con cualquier PSA. A 13 años de seguimiento la supervivencia libre de metástasis fue de 72 vs 63% a favor de la radioterapia, con hazard ratio (HR): 0,7. En un análisis retrospectivo, las complicaciones en el grupo de radioterapia fueron el doble (23,8 vs 11,9%), destacándose la presencia de proctitis (3,3%), estrechez uretral (18%) e incontinencia urinaria (6,5%) [99].

El EORTC 22911 aleatorizó pacientes R1 o pT3a-b, con cualquier PSA, y a 5 años encontró supervivencia libre de progresión bioquímica de 74 vs 56%, HR: 0,5 (p<0,001), y de progresión clínica de 97 vs 78%, HR: 0,6 (p<0,001), en los grupos de radioterapia vs observación respectivamente.

Por último, el ARO 96-02, solo incluyendo casos con PSA indetectable, confirmó la supervivencia libre de progresión del EORTC, pero sin respuesta estadísticamente significativa en el análisis multivariado. Solo cinco pacientes del grupo de observación recibieron radioterapia post prostatectomía radical.

A la postre de los resultados analizados, varios autores han concluído que si bien la radioterapia adyuvante puede disminuir la presencia de recaída bioquímica en los pacientes con márgenes positivos, principalmente no asociados a otros factores de riesgo según el Gleason, PSA y TNM, no tiene ningún impacto sobre la supervivencia global, y que por lo tanto la radioterapia adyuvante y de salvamento ofrecen beneficios similares [100, 101]. Otras de las objeciones se basan en el hecho de que los estudios citados se realizaron con pacientes de la década de los 90's, con diagnósticos más tardíos y agresivos que los actuales.

Por último, los defensores de la observación afirman que además de tratar innecesariamente con radioterapia pacientes que nunca recaerán, se administra precisamente durante el primer año, período fundamental para la rehabilitación de la continencia y la función sexual [102].



## **3. Materiales y métodos**

### **3.1 Diseño de estudio**

Observacional, retrospectivo, descriptivo

### **3.2 Tamaño de la muestra**

Se recolectaron datos completos de pacientes llevados a prostatectomía radical retropúbica abierta, con o sin linfadenectomía pélvica, en el Hospital Universitario Mayor – Méderi, entre Julio 2008 y Junio 2012.

### **3.3 Métodos**

Correlación entre la clasificación tumoral pre quirúrgica y el espécimen quirúrgico. Comparación de factores de riesgo desde el punto de vista de los márgenes positivos.

#### **3.3.1 Objetivo general**

Evaluar la relación clínico – patológica de los pacientes con márgenes positivos posterior a prostatectomía radical en el Hospital Universitario Mayor – Méderi

#### **3.3.2 Objetivos específicos**

Describir la frecuencia, ubicación y extensión de los márgenes positivos en la pieza quirúrgica de los pacientes llevados a prostatectomía radical en una institución de IV nivel  
Definir si la presencia de márgenes positivos en cáncer de próstata tiene o no impacto sobre la supervivencia libre de recaída.

Establecer la relación entre márgenes positivos y la presencia de compromiso ganglionar.  
Evaluar la frecuencia de márgenes positivos en un centro de referencia y entrenamiento académico.

Comparar los resultados obtenidos en nuestra institución con los datos disponibles en la literatura mundial.

### **3.4 Criterios de inclusión**

Pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de próstata órgano confinado llevados a prostatectomía radical con o sin linfadenectomía pélvica.

### **3.5 Criterios de exclusión**

Historias clínicas incompletas  
Falta de informe oficial de patología

### **3.6 Recolección de datos**

Se realizó una revisión de historias clínicas físicas y electrónicas teniendo en cuenta la base de datos de programación de cirugía de la unidad de urología del Hospital Universitario Mayor. Posteriormente se cruzó esta información con los reportes oficiales del departamento de patología y se registró en una tabla prediseñada de excel.

### **3.7 Análisis de datos**

Una vez tabulados los datos en excel, se utilizó este programa para el análisis estadístico y la elaboración de gráficas.

## 4. Resultados

En total se revisaron 166 historias clínicas y se descartaron 33 pacientes por no tener la datos completos, principalmente post-quirúrgicos, o porque se tomó la decisión intraoperatoria de solo realizar linfadenectomía pélvica. Finalmente se evaluaron 133 pacientes.

La información pre quirúrgica incluyó edad, estadío clínico (cT), volumen prostático por ecografía transrectal, PSA inicial (iPSA), Gleason y clasificación de riesgo según D'Amico. Tabla 2.

La edad promedio de los pacientes fue de 65,8 años (48 – 78), con iPSA 9,7 ng/ml (1,4 – 41), y la mayoría fueron cT1c, no palpables ni visibles (55,6%).

**Tabla 2: Características clínicas**

| <b>n: 133</b>              | <b>n</b>             | <b>% (rango)</b> |
|----------------------------|----------------------|------------------|
| <b>Edad</b>                | 65,8 años (48 – 78)  |                  |
| <b>iPSA</b>                | 9,7 ng/ml (1,4 – 41) |                  |
| <b>cT</b>                  |                      |                  |
| <b>1c</b>                  | 74                   | 55,6             |
| <b>2a</b>                  | 39                   | 29,4             |
| <b>2b</b>                  | 12                   | 9                |
| <b>2c</b>                  | 6                    | 4,5              |
| <b>3a</b>                  | 2                    | 1,5              |
| <b>Gleason por biopsia</b> |                      |                  |
| <b>≤6</b>                  | 75                   | 56,4             |
| <b>7</b>                   | 37                   | 27,8             |
| <b>≥8</b>                  | 11                   | 8,3              |
| <b>Sin dato</b>            | 10                   | 7,5              |
| <b>Riesgo – D'Amico</b>    |                      |                  |
| <b>Bajo</b>                | 52                   | 39,1             |
| <b>Intermedio</b>          | 51                   | 38,3             |
| <b>Alto</b>                | 10                   | 7,5              |
| <b>Sin dato</b>            | 10                   | 7,5              |

Dentro de las variables estudiadas en la patología post quirúrgica se adicionaron el estadio ganglionar (pN) y la presencia de márgenes positivos (R1 – R0). Se realizaron 28 linfadenectomías pélvicas limitadas y 83 ampliadas.

**Tabla 3: Características post quirúrgicas**

| n: 133                    |                       | n  | %    |
|---------------------------|-----------------------|----|------|
| <b>pT</b>                 |                       |    |      |
|                           | <b>0</b>              | 3  | 2,2  |
|                           | <b>2a</b>             | 24 | 17,2 |
|                           | <b>2b</b>             | 2  | 1,5  |
|                           | <b>2c</b>             | 66 | 49,5 |
|                           | <b>3a</b>             | 26 | 19,5 |
|                           | <b>3b</b>             | 12 | 9,1  |
| <b>Gleason quirúrgico</b> |                       |    |      |
|                           | <b>≤6</b>             | 54 | 40,6 |
|                           | <b>7</b>              | 63 | 48,5 |
|                           | <b>≥8</b>             | 13 | 10   |
| <b>pN (ganglios)</b>      |                       |    |      |
|                           | <b>Negativo N0</b>    | 77 | 57,9 |
|                           | <b>Positivo N1</b>    | 9  | 6,7  |
|                           | <b>No evaluado Nx</b> | 47 | 35,4 |
| <b>Márgenes – R</b>       |                       |    |      |
|                           | <b>Negativo – R0</b>  | 86 | 64,7 |
|                           | <b>Positivo - R1</b>  | 47 | 35,3 |

La mayoría de pacientes tuvieron enfermedad órgano – confinada, n: 92 (69,2%), Gleason de 7 en cerca de la mitad de los casos (48,5%), y márgenes positivos en la tercera parte de las piezas quirúrgicas (35,3%). Tabla 3.

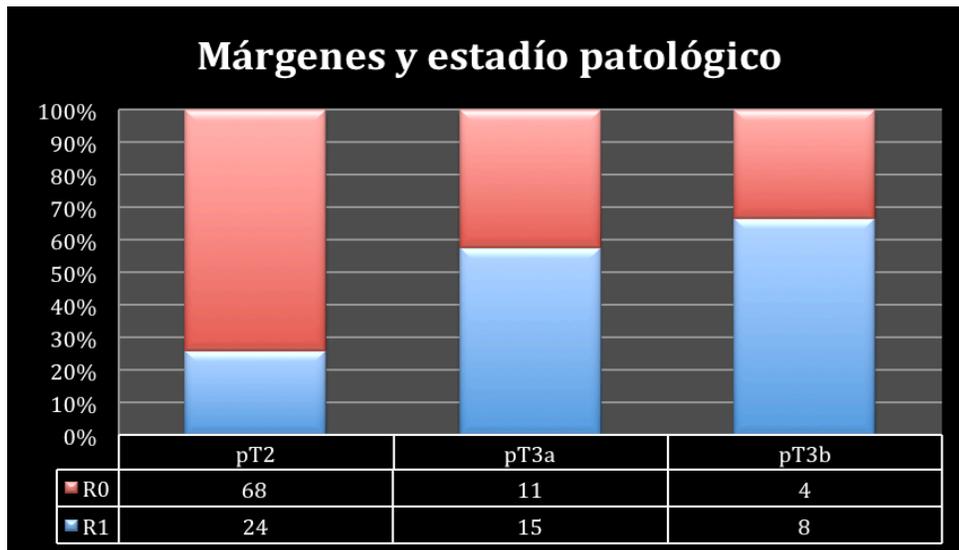
Del total de pacientes, 33 (24,8%) presentaron margen positivo en un único sitio y 14 (10,5%) en múltiples sitios. El sitio más frecuente fue el ápex, seguido del lateral, posterior y la base prostática. Hubo 5 casos de incisión intraprostática asociados a margen positivo, correspondientes al 10,6% de la población general.

En el análisis global, los márgenes estuvieron presentes principalmente en los pacientes con iPSA < 10, Gleason igual a 7 y con estadio patológico T2 (Tabla 4). Sin embargo, al evaluar cada grupo por separado encontramos que entre peor era el estadio clínico-patológico mayor era la proporción de márgenes positivos: 26% de los pT2, 57,5% de los pT3a y 66,6% de los pT3b (Gráfica 1).

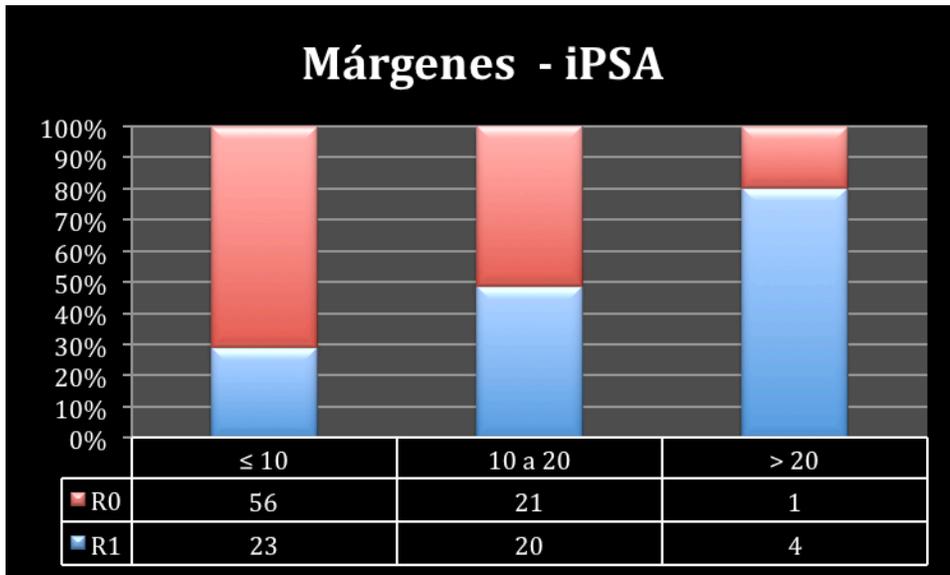
**Tabla 4: Características clínico – patológicas generales de los márgenes positivos**

| n: 47                     |  | Margen + (%) |
|---------------------------|--|--------------|
| <b>Total</b>              |  | 47           |
| <b>pT</b>                 |  |              |
| <b>0</b>                  |  | 0 (0)        |
| <b>2</b>                  |  | 24 (51)      |
| <b>3a</b>                 |  | 15 (32)      |
| <b>3b</b>                 |  | 8 (17)       |
| <b>Gleason quirúrgico</b> |  |              |
| <b>≤ 6</b>                |  | 13 (27,7)    |
| <b>7</b>                  |  | 27 (57,4)    |
| <b>≥ 8</b>                |  | 7 (14,9)     |
| <b>iPSA (ng/ml)</b>       |  |              |
| <b>≤ 10</b>               |  | 23 (49)      |
| <b>10 - 20</b>            |  | 20 (42,5)    |
| <b>&gt;20</b>             |  | 4 (8,5)      |

Así mismo ocurrió con el iPSA y el Gleason (Gráficas 2 - 3). Se observaron márgenes en el 80% de los pacientes con iPSA > 20, 49% con iPSA 10 – 20, y 29% con iPSA ≤ 10.

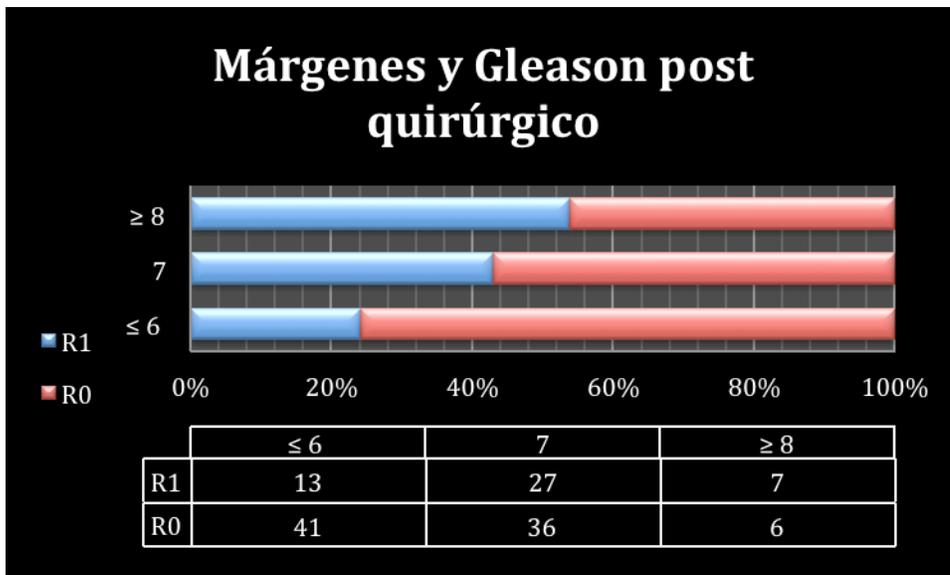


**Gráfica 1**



Gráfica 2

Para el caso del Gleason, la incidencia de márgenes es casi el doble al comparar Gleason  $\geq 8$  vs Gleason  $\leq 6$  (54% vs 24%).



Gráfica 3

La recaída bioquímica durante el primer año post – prostatectomía radical se registró en 11 casos. Pese a que la incidencia de márgenes positivos fue de 35,3%, solo 4 de estos pacientes recayeron, lo que representa que tan solo uno de cada 11,7 pacientes con márgenes positivos presentó recaída bioquímica durante este periodo (Tabla 5).

Otros factores relacionados con la recaída bioquímica fueron el iPSA y el compromiso ganglionar. Los pacientes con iPSA  $\leq 10$ , 10 – 20 y  $> 20$  ng/ml, sufrieron recaída bioquímica durante el primer año post – cirugía en 7,9%, 7,7% y 40% de los casos respectivamente. De forma similar, la incidencia de recaída fue mayor ante la presencia de compromiso ganglionar, 22% vs 7,2% (Tabla 5).

**Tabla 5: Recaída bioquímica y características clínico – patológicas.**

|                 |           | <b>Recaída bioquímica (%)</b> |
|-----------------|-----------|-------------------------------|
| <b>Total</b>    |           | 11/133 (8,3)                  |
| <b>iPSA</b>     |           |                               |
|                 | $\leq 10$ | 6 (7,9)                       |
|                 | 10 - 20   | 3 (7,7)                       |
|                 | $>20$     | 2 (40)                        |
| <b>Margen</b>   |           |                               |
|                 | R1        | 4 (8,5)                       |
|                 | R0        | 7 (8,1)                       |
| <b>Ganglios</b> |           |                               |
|                 | N0 – Nx   | 6 (7,2)                       |
|                 | N1        | 2 (22)                        |

En todos los casos de recaída bioquímica y márgenes positivos, existieron otros factores de mal pronóstico asociados como un iPSA  $> 20$  ng/ml, Gleason  $\geq 7$  y/o pT3a-3b.







## 5. Discusión

El tratamiento por excelencia del cáncer de próstata órgano – confinado es la prostatectomía radical [3-5]. Sin embargo, actualmente existen controversias acerca de las indicaciones precisas de esta cirugía con el fin de evitar sobre-tratamiento de enfermedades indolentes, benévolas, y como manejo definitivo de los pacientes con extensión extra-prostática y con márgenes positivos en el espécimen quirúrgico [6-8, 31].

En el presente estudio la mayoría de pacientes tenían enfermedad no palpable ni visible, cT1c: 55%, y solo el 1,5% presentaban extensión extra-prostática clínica. Aproximadamente el 80% tenían riesgo bajo o intermedio de progresión bioquímica según D'Amico.

En el análisis post quirúrgico se observó un aumento significativo de la incidencia de pT3a, pasando de 1,5% a 20%, sumado a un 10% adicional con compromiso de vesículas seminales (pT3b). De igual forma, el Gleason de 7 pasó de 28 a 48%, y por el contrario el Gleason de 6 disminuyó de 56 a 40% al comparar los hallazgos pre y post operatorios, lo cual acarrea una sub-estadificación importante a favor del tratamiento quirúrgico como mejor opción terapéutica de los pacientes con cáncer de próstata.

Los márgenes positivos después de prostatectomía radical han sido reportados entre 6 y 41% [95,98]. En esta serie, la incidencia estuvo durante este rango alcanzando un 35%. En concordancia con la literatura, en los pacientes con margen único fue más frecuente el compromiso del ápex, seguido del borde postero-lateral y la base prostática [77,79,80]. La ausencia de una cápsula verdadera en el ápex prostático y una pérdida del límite entre el ápex y el esfínter, combinado con la intención de conservación de continencia post operatoria, explican esta alta prevalencia [58, 75].

En el estudio de Eastham y col., los márgenes positivos fueron más frecuentes en el estadio patológico T3 (35,7%) comparado con el T2 (13,6%) [51]. Vis y col., reportaron también márgenes de 18% en T2 y 40% en T3 ( $p < 0,01$ ) [70]. Nosotros encontramos una diferencia aún mayor, 26% en pT2 vs 57,5% en pT3a y 66,6% en pT3b.

Así mismo ocurrió con el iPSA, registrando un aumento progresivo de la incidencia de márgenes positivos de 29, 49 y 80%, para un iPSA  $\leq 10$ , de 10 – 20 y  $> 20$  ng/ml respectivamente. En el caso del Gleason, también hubo mayor cantidad de márgenes en cuanto empeoraba el grado de diferenciación (24 y 54%, con Gleason  $\leq 6$  y  $\geq 8$ ).

Al evaluar el pronóstico desde el punto de vista de recaída bioquímica durante el primer año post prostatectomía radical, encontramos una relación directamente proporcional entre el estadio clínico patológico y la incidencia de recaída, más que una relación neta entre esta última y la presencia de márgenes positivos.

De los pacientes con márgenes en el espécimen quirúrgico, solo el 8,5% ( $n: 4$ ) presentaron recaída bioquímica en este período, y el 63,6% restante de pacientes con recaída tuvieron márgenes negativos ( $n: 7$ ).

Los otros factores de riesgo relacionados con la recaída bioquímica fueron el iPSA y el compromiso ganglionar, con recaídas en 7,9, 7,7 y 40% de los casos con iPSA  $\leq 10$ ,  $10 - 20$  y  $> 20$  ng/ml respectivamente, y 22% vs 7,2% en caso de ganglios positivos.

Cabe anotar que en todos los casos de recaída bioquímica y márgenes positivos existieron otros factores de mal pronóstico asociados como un iPSA  $> 20$  ng/ml, Gleason  $\geq 7$  y/o pT3a-3b, por lo que el aumento de riesgo no puede atribuirse a la presencia de márgenes positivos *per se*, sino a la suma de varios factores de mal pronóstico. Blute y col, reportaron que hombres con márgenes positivos y sin extensión extraprostática tienen mayor tasa de recaída bioquímica que aquellos con márgenes negativos y sin extensión extraprostática, pero no mayor que los que si tienen extensión extraprostática [103].

Boorjian SA y col. encontraron en su experiencia de la Clínica Mayo que de los pacientes con recurrencia bioquímica post prostatectomía radical, 11,7% tuvieron progresión sistémica y 5,8% murieron de cáncer de próstata. Si estimamos que 40% de los pacientes con márgenes positivos tendrán recaída bioquímica, solo 4,7% de estos tendrán metástasis y 2,3% morirán sin radioterapia post cirugía [101, 104].

Entonces, como se anticipó en el presente estudio, sin bien la presencia de márgenes positivos constituye una falla aparente en el tratamiento local de la enfermedad, ésta por si sola no representa ningún impacto sobre la supervivencia libre de progresión a mediano y largo plazo, y por ende la radioterapia debe reservarse para pacientes con múltiples factores de riesgo.





## **6. Conclusiones y recomendaciones**

### **6.1 Conclusiones**

Los márgenes post prostatectomía radical para el tratamiento de cáncer de próstata constituyen un tema abierto y de amplio debate.

En nuestra serie se obtuvieron datos similares a los reportados en la literatura, con una incidencia global de márgenes positivos en aproximadamente un tercio de la población estudiada. La recaída bioquímica durante el primer año se presentó en solo 8,5% de los pacientes con márgenes positivos, y en todos estos casos estuvo asociado a otros factores de riesgo, por lo que no es posible atribuir la progresión solo a la presencia de márgenes positivos.

Comprobamos que estas incidencias aumentan considerablemente cuando se asocian a factores de riesgo como iPSA elevado, extensión extraprostática y compromiso nodal, reforzando la idea de que solo una minoría de pacientes con márgenes positivos experimentarán progresión bioquímica, y la mayoría de estos no morirán de cáncer de próstata.

Cabe aclarar que nuestro trabajo tiene ciertas limitaciones por su naturaleza retrospectiva, el tamaño de la muestra, la falta de un mayor número de pacientes con extensión extraprostática y de un seguimiento más prolongado.

### **6.2 Recomendaciones**

Se sugiere radioterapia adyuvante solo para aquellos pacientes con márgenes positivos siempre y cuando estén asociados a factores de riesgo como iPSA > 20 ng/ml, Gleason > 7, extensión extraprostática (pT3a-b) o compromiso ganglionar, o Gleason de 7, en presencia de pT3a.

Nuestro objetivo primordial debe ser identificar este pequeño grupo de pacientes para ofrecerles de forma oportuna una terapia multimodal con hormono o radioterapia adyuvante o de salvamento.

Se requieren estudios actualizados a gran escala, multicéntricos, aleatorizados y prospectivos, que comparen la observación y la radioterapia, adyuvante y de salvamento, con el fin de depurar un poco más sus indicaciones y evitar exponer a los pacientes a terapias innecesarias.





## Bibliografía

[1] Siegel R, Naishadham D y Jemal A. Cancer Statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012; 62: 10 – 29

[2] Kamphuis G, Sodha H y M de Reijke T. Adjuvant Radiation Therapy Following Radical Prostatectomy for Pathologic T3 or Margin-positive Prostate Cancer: Are the EAU Guidelines Correct?. Eur Urol Suppl 2011; 10: e44 – e48

[3] Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M y col. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364(18): 1708 - 17

[4] Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ y col. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 2009; 360 (13): 1320 - 8

[5] Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filen F y col. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. J Natl Cancer Inst 2008. 100 (16): 1144 - 54

[6] Thompson Jr IM, Tangen CM, Paradelo J y col. Adjuvant radiotherapy for pathological advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. JAMA 2006; 296: 2329 - 35

[7] Bolla M, van Poppel H, Collette L y col. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet 2005; 336: 572 - 8

[8] Wiegel T, Bottke D, Steiner U y col. Phase II postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/96. J Clin Oncol 2009; 27: 2924 - 30

[9] Loeb S, Roehl KA, Viprakasit DP y col. Long-term rates of undetectable PSA with initial observation and delayed salvage radiotherapy after radical prostatectomy. Eur Urol 2008; 54: 88 - 96

[10] D'Amico AV, Chen MH, Sun L y col. Adjuvant versus salvage radiation therapy for prostate cancer and the risk of death. BJU Int 2012; 106: 1618 - 22

- [11] JW Moul. Post-radical prostatectomy management options for positive surgical margins: Argument for observation. *Urol Oncol: Seminars and Original Investigations* 2009; 29: 92 - 96
- [12] Ferlay J, Parkin DM, Stereliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46: 765 - 81
- [13] Rodriguez J. Grupo Vigilancia Epidemiológica del Cáncer, INC. [Minproteccionsocial.gov.co / salud/ 2008Globocan 2008](http://Minproteccionsocial.gov.co/salud/2008Globocan2008) (2008 CENDEX)
- [14] Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M y col. EUA Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease. *Eur Urol* 2011; 59: 61-71
- [15] Andriole GL, Crawford ED, Grubb III RL y col. PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360: 1310 - 9
- [16] Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ y col. ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Eng J Med* 2009; 360: 1320 - 8
- [17] Carvalhl GF, Smith DS, Mager DE y col. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999; 161: 835 - 9
- [18] Loeb S, Catalona WJ. What is the role of digital rectal examination in men undergoing serial screening of serum PSA levels? *Nat Clin Pract Urol* 2009; 6: 68 - 9
- [19] Eichler K, Hempel S, Wilby J y col. Diagnosis value of systematic biopsy methods in the investigations of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006; 175: 1605 - 12
- [20] Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittwkind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009; 243 - 48
- [21] Heidenreich A, Bolla M, Joniau S y col. Guía clínica sobre el cáncer de próstata. *European Urology Association* 2010; 1 - 198
- [22] Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111(1): 58-64
- [23] Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L y col. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol* 2005; (Suppl); 216: 20-33

- [24] Harnden P, Shelley MD, Coles B y col. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncology* 2007; 8(5): 411-9
- [25] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB y col. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280(11): 969-74
- [26] Rullis I, Schaeffer JA, Lilien OM. Incidence of prostatic carcinoma in the elderly. *Urology* 1975 Sep;6(3):295-7
- [27] Sakr, WA, Grignon, DJ, Crissman JD y col. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994; 8(3): 439-43
- [28] Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int* 2008; 102(1): 10-4
- [29] Johansson JE, Adami HO, Andersson SO y col. Natural history of localized prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet* 1989; 1(8642): 799-803
- [30] Adolfsson J, Tribukait B, Levitt S. The 20-yr outcome in patients with well or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. *Eur Urol* 2007; 52(4): 1028-35
- [31] Wilt T, Brawer M, Jones K y col. Radical Prostatectomy versus Observation for localized Prostate Cancer (PIVOT). *N Engl J Med* 2012; 367(3): 203 - 13
- [32] Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS y col. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994; 330(4): 242-8.
- [33] Albertsen PC, Hanley JA, Barrows GH y col. Prostate cancer and the Will Rogers phenomenon. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(17): 1248-53
- [34] Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF y col. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280(11): 975-80
- [35] Consensus statement: the management of clinically localized prostate cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel (no authors listed). *NCI Monogr* 1988; (7): 3-6
- [36] Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yao G y col. Outcomes of external beam radiation therapy

for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance epidemiology and end results areas. *J Clin Oncol* 1996; 14(8): 2258-65

[37] Ash D, Flynn A, Batterman J y col. ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group; EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000; 57(3): 315-21

[38] Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE y col. 10-year biochemical (prostatespecific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy. *Int J Radiat Biol Phys* 2001; 51(1): 31-40

[39] Sylvester JE, Blasko JC, Grimm R y col. Fifteen year follow-up of the first cohort of localized prostate cancer patients treated with brachytherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22(14S): 4567

[40] Potters L, Morgenstern C, Calugaru E y col. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005; 173(5): 1562-6

[41] Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB y col. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(2): 327-33

[42] Lawton CA, DeSilvio M, Lee WR y col. Results of a phase II trial of transrectal ultrasound-guided permanent radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (RTOG 98-05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(1): 39-47

[43] Corral DA, Bahnson RR. Survival of men with clinically localized prostate cancer detected in the eighth decade of life. *J Urol* 1994 May; 151(5): 1326-29

[44] Tewari A, Johnson CC, Divine G y col. Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer: a case-control, propensity modeling study stratified by race, age, treatment and comorbidities. *J Urol* 2004; 171(4): 1513-9

[45] Young H. Radical perineal prostatectomy. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1905; 16: 315-21

[46] Memmelaar J, Millin T. Total prostatovesiculectomy; retropubic approach. *J Urol* 1949; 62(3): 340-8

[47] Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982; 128(3): 492-7

- [48] Bill-Axelson A, Holmberg L, Filén F y col. Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(16): 1144-54
- [49] Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. *J Urol* 2001; 166(5): 1729-33
- [50] Maffezzini M, Seveso M, Taverna G y col. Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. *Urology* 2003; 61(5): 982-6
- [51] Eastham JA, Kattan MW, Riedel E y col. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2003; 170: 2292-5
- [52] Ficarra V, Novara G, Artibani W y col. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009; 55(5): 1037-63
- [53] Swindle P, Eastham JA, Ohori M y col. Do margins matter? The prognosis significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2008; 179(5 Suppl); s47 – s51
- [54] Partin AW, Mangold LA, Lamm DM y col. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58(6): 843-8
- [55] Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN y col. Is pelvic lymph node dissection necessary in patients with a serum PSA <10ng/mL undergoing radical prostatectomy for prostate cancer? *Eur Urol* 2006; 50(2): 272-9
- [56] Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002; 167(4): 1681-6
- [57] Bader P, Burkhard FC, Markwalder R y col. 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
- [58] Meeks J, Eastham J. Radical prostatectomy: Positive surgical margins matter. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2011; xx: xxx. *In press*

- [59] Tan PH, Cheng L, Srigley JR y col. 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
- [60] Neil F, Evans A, Chadwick K. Clinical significance of the positive surgical margin base upon location, grade, and stage. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2010; 28: 197 – 204
- [61] Montironi R, Cheng L, Mazzucchelli R y col. Pathological definition and difficulties un assesing positive margins in radical prostatectomy specimens. *BJU Int* 2009; 103: 286 – 8
- [62] Fine S, Amin M, Berney D y col. A contemporary Update on Pathology Reporting for Prostate Cancer: Biopsy and Radical Prostatectomy Specimens. *Eur Urol* 2011; xx: xxx. *In press*
- [63] Moul JW. Post-radical prostatectomy management options for positive surgical margins: Argument for observation. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2009; 29: 92 - 6
- [64] Patel V, Sivaraman A, Coelho R y col. Pentafecta: A New Concept for Reporting Outcomes of Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2011; 59: 702 – 7
- [65] Eastham JA, Scardino PT, Kattan MW. Predicting an optimal outcome after radical prostatectomy: the trifecta nomogram. *J Urol* 2008; 179: 2201 - 11
- [66] Swanson G, Lerner S. Positive margins after radical prostatectomy: Implications for failure and role of adjuvant treatment. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2011; xx: xxx. *In press*
- [67] Wright JL, Dalkin BL, True LD y col. Positive surgical margins at radical prostatectomy predict prostate cáncer especific mortality. *J Urol* 2010; 183: 2213-8
- [68] Shah SK, Feet TM, Williams V y col. SEER coding standards result in underestimation of positive surgical margin incidence at radical prostatectomy: Results of a systematic audit. *J Urol* 2011; 186: 855-9
- [69] Han M, Partin AW, Chan DY y col. An evaluation of the decreasing incidence of positive surgical margins in a large retropubic prostatectomy series. *J Urol* 2004; 171: 23 – 6
- [70] Vis AN, Schroder FH, van del Kwast TH. The actual value of the surgical margin status as a predictor of disease progression in mes with early prostate cancer. *Eur Urol* 2006; 50: 258 – 65

- [71] Vickers A, Bianco F, Cronin A y col. The learning curve for surgical margins after open radical prostatectomy: Implications for margins as an oncological end point. *J Urol* 2010; 183: 1360 - 5
- [72] Atug F, Castle EP, Srivastav SK y col. Positive surgical margins in robotic-assisted radical prostatectomy: Impact of learning curve on oncologic outcomes. *Eur Urol* 2006; 49: 866 – 71, Discussion 871 - 2
- [73] Klein EA, Bianco FJ, Serio AM y col. Surgeon experience is strongly associated with biochemical recurrence after radical prostatectomy for all preoperative risk categories. *J Urol* 200; 179: 2212 – 6, Discussion 2216 – 7
- [74] Hohenberger W, Weber K, Matzel y col. Standardized surgery for colonic cancer: Complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcomes. *Colorectal Dis* 2009; 11: 354 – 64
- [75] Eastham JA, Kuroiwa K, Ohori M y col. Prognosis significance of location of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urology* 2007; 70: 965 – 9
- [76] Katz R, Salomon L, Hoznek A y col. Positive surgical margins in laparoscopic radical prostatectomy: The impact of apical dissection, bladder neck remodeling, and nerve preservation. *JURO* 2003; 169: 2049 – 52
- [77] Patel VR, Coelho RF, Rocco B y col. Positive surgical margins after robotic assisted radical prostatectomy: A multi-institucional study. *J Urol* 2011; 186: 511– 6
- [78] Chuang AY, Epstein JI. Positive surgical margins in areas of capsular incision in otherwise organ-confined disease at radical prostatectomy: Histologic features and pitfalls. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 1201 - 6
- [79] Grossfield GD, Chang JJ, Broering JM y col. Impact of positive surgical margins on prostate cancer recurrence and the use of secondary cancer treatment. Data from the CaPSURE database. *J Urol* 2000; 163: 1171 – 7
- [80] Touijer K, Kuroiwa K, Eastham JA y col. Risk-adjusted analysis of positive surgical margins following laparoscopic and retropubic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007; 52: 1090 – 6
- [81] Eastham JA, Kuroiwa K, Ohori M y col. Prognosis significance of location of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urology* 2007; 70: 965 – 9
- [82] Simon MA, Kim S, Soloway MS. Prostate specific antigen recurrence rates are low after radical retropubic prostatectomy and positive margins. *J Urol* 2006; 175: 140 – 4

- [83] Shikanov S, Song J, Royce C y col. Length of positive surgical margin after radical prostatectomy as a predictor of biochemical recurrence. *J Urol* 2009; 182: 139 – 44
- [84] Ohori M, Abbas F, Wheeler TM y col. Pathologic features and prognostic significance of prostate cancer in the apical section determined by whole mount histology. *J Urol* 1999; 161: 500 - 4
- [85] Villers A, McNeal JE, Freiha FS y col. Invasion of Denonvilliers' fascia in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1993; 149: 793 – 8
- [86] Stephenson RA, Middleton RG, Abott TM. Wide excision (non-nerve-sparing) radical retropubic prostatectomy using an initial perirectal dissection. *J Urol* 1997; 157: 251 – 5
- [87] Villers A, Stamey TA, Yemoto C y col. Modified extrafascial radical retropubic prostatectomy technique decrease frequency of positive surgical margins in T2 cancers 1782 cm3. . *Eur Urol* 2000; 38: 64 - 73
- [88] Pierorazoi PM, Epstein JI, Humphreys y col. The significance of a positive bladder neck margin after radical prostatectomy: The American Joint Committee on Cancer Pathological Stage T4 designation is not warranted. *J Urol* 2010; 183: 151 – 7
- [89] Poulos CK, Koch MO, Eble JN y col. Bladder neck invasión is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence. *Cancer* 2004; 101: 1563 - 8
- [90] Lepor H, Chan S, Melamed J. The role of bladder neck biopsy in men undergoing radical retropubic prostatectomy with preservation of the bladder neck. *J Urol* 1998; 160: 2435 – 9
- [91] Cao D, Humphrey PA, Gao F y col. Ability of linear length of positive margin in radical prostatectomy specimens to predict biochemical recurrence. *Urology* 2011; 77: 1409 – 14
- [92] Stephenson AJ, Wood DP, Kattan MW y col. Location, extent, and number of positive surgical margins do not improve accuracy of predicting prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2009; 182: 1357 – 63
- [93] Karakiewicz PI, Eastham JA, Graefen M y col. Prognosis impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer. Multi-institutional assessment of 5831 patients. *Urology* 2005; 66: 1245 – 50
- [94] Tefilli MV, Gheiler EL, Tiguert R y col. Should Gleason score 7 prostate cancer be considered a unique grade category?. *Urology* 1999; 53: 372 – 7

- [95] Han M, Partin AW, Pound CR y col. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy: The 15-year Johns Hopkins Experience. *Urol Clin North Am* 2011; 28: 555 – 65
- [96] Swanson GP, Basler J. Identifying patients for post-prostatectomy adjuvant therapy. *J Cancer* 2012; 2: 1 – 19
- [97] Pierorazoi PM, Ross AE, Schaeffer EM y col. A contemporary analysis of outcomes of adenocarcinoma of the prostate with seminal vesicle invasión (pT3b) after radical prostatectomy. *J Urol* 2011; 185: 1691 – 7
- [98] Alkhateeb S, Alibhai S, Fleshner N y col. Impact of Positive Surgical Margins After Radical Prostatectomy Differs by Disease Risk Group. *J Urol* 2010; 183: 145 – 150
- [99] Guido K, Sodha H y de Reijke T. Adjuvant Radiation Therapy Following Radical Prostatectomy for Pathologic T3 or Margin-positive Prostate Cancer: Are the EAU Guidelines Correct?. *Eur Urol Suppl* 2011; 10: e44 – e48
- [100] Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW y col. Predicting the outcomes of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2035 – 41
- [101] Resnick MJ y Cookson MS. Positive surgical margins at radical prostatectomy: Much ado about nothing?. *Urol Oncol: Seminars and Original Investigations* 2011; xx: xxx. *In press*
- [102] Moul JW. Post-radical prostatectomy management options for positive surgical margins: Argument for observation. *Urol Oncol: Seminars and Original Investigations* 2009; 27: 92 - 6
- [103] Blute ML, Bostwick DG, Seay TM y col. Pathologic classification of prostate carcinoma: the impact of margin status. *Cancer* 1998; 82: 902 - 8
- [104] Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson MK y col. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: The impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol* 2011; 59: 893 - 9

