



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Comparación entre densidad ganglionar y número de ganglios positivos como factor pronóstico en cáncer de próstata posterior a una prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica extendida

Miguel Angel Torregroza Burbano

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía
Bogotá D.C., Colombia
2014

Comparación entre densidad ganglionar y número de ganglios positivos como factor pronóstico en cáncer de próstata posterior a una prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica extendida

Miguel Angel Torregroza Burbano
Código: 05598804

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

Director:
Doctor Biron Lopez de Mesa
Codirector:
Doctor Rodolfo Varela Ramírez

Línea de Investigación:
Urología

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía
Ciudad Bogotá D.C., Colombia
2014

Agradecimientos

A mi familia por ser el apoyo y darme el ánimo en los momentos difíciles, a mis compañeros y amigos de residencia por su compañía, consejos y sobre todo por su amistad, siempre estarán en mis recuerdos sin importar donde estén, a Dios por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencia y felicidad.

A cada uno de mis profesores, por su ejemplo, motivación diaria y por todo lo que me han brindado siempre en busca de ser una mejor persona, a ustedes por siempre mi corazón y mis agradecimientos.

Resumen

Objetivo: Comparar la supervivencia libre de progresión de la densidad ganglionar linfática y el número de ganglios linfáticos positivos en pacientes con cáncer de próstata, llevados a prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica ampliada. **Materiales y métodos:** se incluyeron 43 pacientes con invasión ganglionar tratados con prostatectomía radical y disección extensa de ganglios linfáticos entre enero de 2006 y enero de 2013 en un solo centro de referencia. El método de Kaplan- meier y análisis con la prueba de chi cuadrado probaron la asociación entre linfadenectomía y supervivencia libre de progresión. **Conclusiones:** El número de ganglios linfáticos positivos y la densidad ganglionar mostraron poder discriminatorio comparable para supervivencia libre de recaída.

Palabras clave: Cáncer de próstata, prostatectomía radical retropúbica, estadio patológico, pronóstico, recaída bioquímica.

Abstract

Abstract

Objective: Compare the free-progression survival of lymph node density (LND) and number of positive lymph nodes in patients with prostate cancer and lymph node invasion. **Materials and methods:** We included 43 patients with lymph node invasion treated with radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection between January 2006 and January 2013 at a single center. The Kaplan-Meier method and multivariable and chi-square tested the association between the number of positive lymph nodes or LND and free- progression survival. **Conclusions:** The number of positive lymph nodes and LND showed comparable discriminative power for free-relapse survival.

Keywords: Prostate cancer, radical retropubic prostatectomy, neoplasm staging, prognosis, PSA recurrence

Contenido

	Pág.
Resumen y Abstract	VII
Lista de gráficas.....	X
Introducción	1
1. Objetivos	3
1.1 Objetivo general	3
1.2 Objetivo específico.....	3
2. Marco teórico. Cáncer de próstata	5
2.1 Epidemiología.....	5
2.2 Diagnóstico.....	5
2.3 Clasificación	6
2.4 Tratamiento	8
2.5 Enfermedad localizada y/o localmente avanzada	9
2.6 Recidiva bioquímica	16
2.7 Enfermedad resistente a la castración	17
3. Materiales y Métodos	21
3.1 Diseño de estudio.....	21
3.2 Tamaño de la muestra	21
3.3 Métodos.....	21
3.4 Criterios de inclusión.....	21
3.5 Criterios de exclusión.....	22
3.6 Análisis de datos	22
3.7 Problema	22
3.8 Análisis de datos	23
4. Resultados	25
5. Discusión.....	32
6. Conclusiones y recomendaciones	35
Bibliografía	37

Lista de gráficas

	Pág.
Gráfica 1: Estadío patológico	27
Gráfica 2: Gleason patológico.	28
Gráfica 3: Nivel de PSA inicial.	29
Gráfica 4: Supervivencia libre de recaída según número de ganglios.	30
Gráfica 5: Supervivencia libre de recaída según densidad ganglionar.	30
Gráfica 6: Supervivencia libre de recaída de densidad ganglionar Vs número de ganglios.	31

Introducción

El tamizaje con el antígeno prostático específico (PSA) y la consecuente migración de estadio en pacientes con cáncer de próstata, han llevado a una disminución drástica de la incidencia de metástasis ganglionar linfática en el momento de la prostatectomía radical (PR). Sin embargo, la tasa de invasión ganglionar no sólo está dada por las características clínicas de la enfermedad, sino también fuertemente relacionada con la extensión de la disección de los ganglios linfáticos pélvicos. En este contexto, se ha llegado a un acuerdo general sobre que cada vez que está indicada una linfadenectomía, esta debe ser extendida. Tal estadificación ganglionar precisa es importante, porque no todos los pacientes con compromiso ganglionar comparten el mismo pronóstico. La supervivencia de los pacientes con ganglios positivos de hecho se ha relacionado con el número de ganglios linfáticos positivos. Varios estudios han mostrado una excelente supervivencia cáncer específica para los pacientes con afectación ganglionar limitada en comparación con los hombres con compromiso ganglionar más extendida. Incluso en ausencia de datos prospectivos, sólidos, estos pacientes podrían estar a salvo de una terapia sistémica, suponiendo un que se cuenta con un PSA indetectable después de la cirugía. Sin embargo, el número absoluto de ganglios positivos podría perder su valor pronóstico cuando se considera el número total de ganglios linfáticos, lo que conduce al concepto de densidad ganglionar. En la linfadenectomía, el número absoluto de metástasis ganglionares se divide por el número total de ganglios linfáticos extirpados. En el cáncer de vejiga, esta relación ha demostrado ser superior a la estadificación ganglionar clásica en la predicción de mortalidad a largo plazo. También, en algunas series, la densidad ganglionar ha demostrado estratificar mejor los desenlaces en cáncer de próstata a largo plazo. Sin embargo, ningún estudio hasta la fecha ha probado si Densidad ganglionar es superior al número de ganglios metastásicos en la estratificación de la supervivencia del paciente. De hecho, como Densidad ganglionar es una relación, el valor de 10% se puede aplicar a un hombre con 1 ganglio positivo de 10, así como a un paciente con 3 metástasis de 30 ganglios examinados.

1.Objetivos

1.1 Objetivo general

Comparar la supervivencia libre de progresión de la densidad ganglionar linfática y el numero de ganglios linfáticos positivos en pacientes con cáncer de próstata, llevados a prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica ampliada.

1.2 Objetivo específico

Determinar las características preoperatorias que influyen en el compromiso ganglionar en el cáncer de próstata.

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

2. Marco teórico. Cáncer de próstata

2.1 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].

2.2 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 sobretratamiento 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].

2.3 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, *nodes*, 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 de tumor primario
T1 Tumor clínicamente inaparente, 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
<i>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 Las metástasis no mayores de 0,2 cm pueden designarse pN1 mi Cuando exista más de un foco de metástasis, debe utilizarse la categoría más avanzada</i>

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

2.4 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 El cáncer de próstata es el tumor más frecuente en España, por delante incluso del cáncer de pulmón. Es responsable del 11% de todas las muertes por cáncer, aunque sólo el 20% de los hombres que lo padecen fallezcan por su causa. El progresivo envejecimiento de la población permite, además, prever un aumento de su presencia en el futuro próximo (1). Su abordaje clínico se ha visto modificado en los últimos años debido a continuos avances relevantes que incluyen aspectos relativos a la quimioprevención, detección (marcadores biológicos moleculares, diagnóstico por imagen, biopsia...), minimización del impacto en la calidad de vida del paciente por la enfermedad y su tratamiento (sexualidad, continencia...), y a la cada vez más compleja toma de decisión entre las numerosas opciones terapéuticas disponibles (cirugía robótica, cirugía laparoscópica, radioterapia, tratamiento hormonal, quimioterapia,...) (2). Este continuo desarrollo genera una creciente incertidumbre acerca de cuál es la población que debe ser incluida en los procedimientos de cribado (screening) o acerca de cómo se debe abordar eficientemente el diagnóstico y la estadificación tumoral del proceso, y especialmente sobre cómo optimizar el beneficio/riesgo de sus decisiones terapéuticas. En este sentido, resulta particularmente interesante conocer cómo se puede ofrecer al paciente todas las posibilidades terapéuticas actuales, preservando en lo posible su calidad de vida. En este entorno sometido a continuas novedades científicas de interés, al urólogo le resulta cada vez más complejo mantener un nivel de conocimientos y competencias suficientemente actualizadas en su práctica clínica, de forma que se garantice a cada paciente una atención sanitaria adecuada a las últimas evidencias y alternativas disponibles. Por todo ello, nos guste o no, el abordaje real del cáncer de próstata en España en la actualidad está sometido a una importante variabilidad de criterios profesionales y de prácticas clínicas no bien evaluadas, cuya existencia merece una consideración especial y una profunda reflexión corporativa del colectivo urológico.

Anatómicamente la próstata está compuesta por diferentes regiones que incluyen zona periférica, zona de transición, zona central y estroma fibromuscular anterior. La localización del cáncer de próstata afecta en la mayor parte de los casos a la zona periférica (60-70%), seguido de la transicional (10-20%) y de la central (5%). Por el contrario, el crecimiento de la zona transicional es la responsable de la hiperplasia benigna de próstata. El nivel sérico de PSA y los hallazgos del tacto rectal son las herramientas más importantes para sospechar cáncer de próstata (3). Así, ante un paciente con PSA >4ng/ml y/o tacto rectal sospechoso, siempre que el resultado modifique nuestra actitud terapéutica, se debe descartar la enfermedad mediante la realización de biopsias de la próstata (4,5). Los principales factores de riesgo de cáncer de próstata son la edad (a mayor edad, mayor riesgo), la etnia (raza afroamericana) y los factores hereditarios (si un familiar de primer grado sufre la enfermedad el riesgo de padecerlo se duplica) (6). Una vez diagnosticado el cáncer de próstata, se necesita llevar a cabo un estudio de extensión de la enfermedad. Entre estas pruebas destacan la ecografía transrectal, realizada generalmente en el momento de la biopsia, la gammagrafía ósea en busca de metástasis osteoblásticas (típicas de este tumor, pero no exclusivas) y el CT abdominopélvico o la RNM. Otras, pruebas como el PET-CT o la RNM con espectroscopia y técnica de difusión también pueden resultar de gran utilidad en situaciones especiales (7,8). En general, las pruebas de imagen, el nivel de PSA y el grado de diferenciación arquitectural de la neoplasia medido mediante la escala de Gleason permiten clasificar a los pacientes en grupos de riesgo, que pueden influir a la hora de escoger el tratamiento.

2.5 Enfermedad localizada y/o localmente avanzada

El tratamiento quirúrgico con intención curativa en el cáncer de próstata localizado es la prostatectomía radical, que consiste en la extracción completa de la glándula prostática desde el cuello vesical hasta la uretra, junto con las vesículas seminales proporcionando un margen adecuado de resección. En algunos casos este procedimiento se asocia a linfadenectomía ilio-obturatriz bilateral. A día de hoy disponemos de abordajes abiertos y laparoscópicos. Dentro del abordaje abierto, la vía retropúbica es la más extendida (9). Las principales técnicas mínimamente invasivas son la prostatectomía radical laparoscópica (PRL) y la prostatectomía asistida por robot o prostatectomía radical robótica (PRAR). Está indicada en los pacientes con enfermedad localizada que, además

de asumir los riesgos derivados de la cirugía, tengan una esperanza de vida de más de diez años. La prostatectomía radical laparoscópica (PRL) bien mediante laparoscopia clásica o asistida por robot presenta unos resultados oncológicos y funcionales comparables con la cirugía abierta a la vez que proporciona estancia hospitalaria y sangrado quirúrgico menor (10). Existen dos tipos de abordaje: el preperitoneal y el transperitoneal. Por razones de espacio y versatilidad a la hora de manejar los instrumentos de trabajo, el abordaje transperitoneal en la cirugía laparoscópica es el más difundido.

Se han descrito diferentes complicaciones intraoperatorias asociadas al procedimiento. La más habitual es la necesidad de transfusión de hemoderivados. Otras menos frecuentes son la presencia de lesiones viscerales (lesión vesical, ureteral, apertura de recto), fístula urinaria, fiebre, infección de la herida, hematoma o absceso pélvico. En cuanto a las complicaciones a largo plazo, las más frecuentes son la disfunción eréctil, la incontinencia urinaria y la estenosis de la anastomosis uretrovesical. La linfadenectomía pélvica regional es un procedimiento reservado a pacientes con cáncer de próstata que presenten riesgo intermedio o alto de desarrollar enfermedad a distancia; es decir, pacientes con estadio cT2b-c,3a Gleason>7 y/o PSA>10ng/ml. El objetivo principal de la linfadenectomía es realizar una estadificación correcta de la enfermedad, con implicaciones a la hora de tomar decisiones terapéuticas. Ahora bien, la linfadenectomía aumenta el número de complicaciones asociadas a la cirugía, por lo que su indicación debe individualizarse. La radioterapia prostática externa se muestra como una opción de tratamiento para el cáncer de próstata que permite resultados similares a los de la cirugía en cuanto a supervivencia a largo plazo. La elección del tratamiento depende de varios factores como la extensión tumoral y otros factores pronósticos que incluyen la puntuación de Gleason, el valor basal de PSA, la edad y la comorbilidad del paciente (11). La radioterapia conformada en tres dimensiones (RTC3D) es el método de referencia. Requiere de CT y/o RNM para delimitar el volumen prostático a tratar. Las dosis administradas al paciente desde distintos ángulos se adapta al volumen de cada próstata, evitando la irradiación a zonas adyacentes y disminuyendo el porcentaje de error en la diana de tratamiento. Por ello, este método permite incrementar la dosis sin aumentar el riesgo de morbilidad. Actualmente se está incrementando el uso de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), que permite distribuir y aumentar la dosis de

forma homogénea hasta un máximo de 86 Gy en el volumen diana respetando la dosis de tolerabilidad en los órganos de riesgo, mediante el empleo de haces de radiación que se dividen en múltiples segmentos que se pueden controlar de forma individual. La aplicación de IMRT consigue un alto porcentaje de supervivencia sin recidiva del PSA actuarial a los 8 y 5 años en pacientes de riesgo bajo (85% y 98%), riesgo intermedio (76% y 85%) y riesgo alto (70% y 72%) (12,13). En el tratamiento con radioterapia en los pacientes de bajo riesgo se emplean dosis de 74 Gy porque se ha demostrado que la supervivencia libre de enfermedad es mayor en los pacientes que fueron sometidos a dosis de radiación >72 Gy (14). En estos pacientes no es necesaria la irradiación de los ganglios linfáticos regionales, ni bloqueo hormonal concomitante. En los pacientes de riesgo intermedio se emplean dosis de irradiación de 76-81 Gy. El aumento de dosis aumenta la supervivencia a los 5 años y reduce el riesgo de recidiva bioquímica en los pacientes con estadio cT1c-T3 (14,15). La terapia combinada con radioterapia y tratamiento hormonal durante 6 meses, ha demostrado un aumento del 13% de la supervivencia global en un seguimiento de aproximadamente 8 años en los pacientes de riesgo intermedio (16). En los pacientes de alto riesgo el aumento de dosis de radioterapia (78-80 Gy o superior) resulta obligado para conseguir mejor supervivencia libre de recidiva bioquímica y clínica. En estos pacientes se recomienda la combinación de radioterapia y tratamiento hormonal neoadyuvante y adyuvante, durante un tiempo de 36 meses, lo que mejora la supervivencia global por cáncer de próstata (17). También resulta recomendable llevar a cabo la irradiación profiláctica de los ganglios linfáticos. Los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado precisan también radioterapia combinada con tratamiento hormonal para reducir el riesgo de metástasis a distancia y disminuir el riesgo de recidiva local. Se recomienda también tratamiento hormonal neoadyuvante, concomitante y adyuvante (18).

En el cáncer de próstata de muy alto riesgo sin enfermedades concomitantes graves, en pacientes menores de 80 años, la radioterapia y el tratamiento hormonal adyuvante a largo plazo mejoran no solo la supervivencia global, sino también el control clínico y bioquímico de la enfermedad (19). La radioterapia externa adyuvante postoperatoria es una opción a plantear en pacientes intervenidos con estadio pT3 o pacientes con márgenes positivos tras prostatectomía radical, porque ha demostrado mejorar la supervivencia global y la supervivencia sin enfermedad bioquímica y clínica (20). En los pacientes pT3 N0 con alto riesgo de fallo local (márgenes positivos y/o invasión de

vesículas seminales) puede plantearse radioterapia inmediata tras la recuperación de la función urinaria o seguimiento con radioterapia de rescate si se confirma un PSA mayor de 0,5 ng/ml (21,22). La toxicidad global por radioterapia se sucede en torno al 23% de los casos y comprende principalmente toxicidad genitourinaria, digestiva y edema de los miembros inferiores. Viene determinada por la dosis de radioterapia administrada a los órganos adyacentes y su volumen. La toxicidad rectal produce dolor con la defecación, hematoquecia, incontinencia fecal, diarrea crónica, sangrado, y en raros casos, ulceración, perforación y aparición de fístula en pacientes con tumores estadio T4 o con antecedentes de cirugía previa intestinal o enfermedad inflamatoria intestinal. La toxicidad urinaria tardía produce la aparición de cistitis hemorrágica, incontinencia, contractura vesical y estenosis uretral. En pacientes sometidos a RTU de próstata es más frecuente la aparición de estenosis de uretra. La disfunción eréctil es menor en pacientes que reciben radioterapia que en los pacientes sometidos a cirugía (23). Hay un incremento del riesgo de padecer tumores de recto y vejiga en los pacientes que son sometidos a radioterapia por cáncer de próstata (24,25). La braquiterapia transperineal es una técnica segura y eficaz que se puede realizar con anestesia general o raquídea y requiere menor tiempo de hospitalización. La radiación se administra en el interior de la próstata a través de inserción transperineal. Requiere una serie de criterios de pacientes idóneos para recibir este tipo de tratamiento, que incluyen estadio cT1b-2a N0 M0, puntuación de Gleason <6, PSA inicial <10 ng/ml, afectación de los cilindros de biopsia por cáncer <50%, volumen prostático <50cc, IPSS < 12 y Qmáx de 15 ml/sg. Los resultados de la braquiterapia muestran tasas de supervivencia libre de recurrencia de hasta el 85% a los 10 años (26,27). En los pacientes de riesgo intermedio y alto está indicada la administración de braquiterapia a altas dosis, con la combinación de radioterapia adyuvante en los pacientes de riesgo intermedio (28) y radioterapia y tratamiento hormonal en los pacientes de alto riesgo (29). Las complicaciones más frecuentes tras braquiterapia pueden ser retención urinaria (1,5%- 22%), proctitis (5%-21%), disfunción eréctil progresiva (40% después de 3-5 años) e incontinencia urinaria (0-19%) (30). Los pacientes con antecedentes de RTU de próstata previa, volúmenes prostáticos elevados o importante sintomatología obstructiva (IPSS alto) presentan mayor riesgo de efectos secundarios. La crioterapia emplea técnicas de congelación para provocar la muerte celular mediante desnaturalización de las proteínas, rotura de las membranas celulares, isquemia vascular y apoptosis. El proceso consiste en la

introducción de crioagujas por vía transperineal bajo control ecográfico con sensores térmicos a nivel esfinteriano y rectal, y posteriormente se desarrollan dos ciclos de congelación y descongelación. Las principales indicaciones de crioterapia son pacientes con enfermedad órgano-confinada o con mínima extensión extracapsular y con esperanza de vida superior a 10 años, volumen prostático < 40 cc, PSA<20ng/ml, Gleason <7. Los estudios publicados hasta ahora muestran una supervivencia libre de enfermedad sin progresión bioquímica del 36-92% entre 1 y 7 años de seguimiento (31). Las tasas de supervivencia a 5 años son inferiores a las conseguidas con la cirugía en pacientes de bajo riesgo. No se dispone de resultados a largo plazo en cuanto a control del cáncer a 10-15 años, por lo que se debe informar de este hecho a los pacientes que vayan a someterse a este procedimiento y tengan una esperanza de vida >10 años. Las principales complicaciones por crioterapia son disfunción eréctil, hasta en un 80% de los casos, incontinencia urinaria en el 4,4%, dolor pélvico en el 1,4% y retención urinaria en el 2% de los casos. La ablación prostática mediante ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) es un método de gran interés teórico que aún se debe considerar en fase de desarrollo. Este procedimiento emplea ondas de ultrasonido, produciendo una necrosis coagulativa del tejido prostático y la destrucción de los tejidos tumorales. En un estudio reciente, se observó una eficacia de 17-57% en series retrospectivas de casos de recidiva post-radioterapia con una supervivencia libre de enfermedad sin progresión bioquímica de 57-66% a 5 años (32). Los efectos secundarios más frecuentes de los HIFU son la retención urinaria y la incontinencia urinaria de esfuerzo. Esta opción terapéutica mínimamente invasiva es un tratamiento experimental y todavía se encuentra en fase de investigación, por lo que parece obligado conocer el seguimiento a largo plazo para valorar correctamente los resultados funcionales y oncológicos de esta técnica. El buen pronóstico global del cáncer de próstata localizado y el hecho de que con frecuencia se diagnostica en pacientes de edad avanzada permite plantear la vigilancia expectante como una opción terapéutica más, siempre que se plantee la posibilidad de llevar a cabo un tratamiento de rescate ante la progresión de la enfermedad y de forma especial en casos con enfermedad de bajo riesgo. El problema real de esta opción consiste en definir de manera fiable los criterios de progresión que conllevarían a una actitud intervencionista basada en radioterapia o prostatectomía radical. Habitualmente se emplea el PSA (cada 3-6 meses) y el tacto rectal (cada 6-12 meses) y la biopsia prostática (cada 12-18 meses). El objetivo de repetir biopsia prostática es la detección de elementos emergentes de mayor grado (Gleason 4), aunque los criterios específicos no

están bien definidos y precisan juicio clínico para decidir el momento de realizar radioterapia o prostatectomía radical (33). Existe cierto consenso para considerar que en los pacientes con expectativa de vida <10 años el seguimiento puede hacerse de forma menos intensa e incluso obviar las biopsias prostáticas repetidas en el seguimiento.

Enfermedad diseminada

La privación androgénica mediante realización de orquiectomía quirúrgica y administración de estrógenos demostraron a mediados del pasado siglo una respuesta favorable en pacientes con cáncer de próstata (34). Esto se debe a que las células de la próstata dependen de los andrógenos para crecer, proliferar y llevar a cabo su función. En ausencia de este estímulo hormonal sufren fenómenos apoptóticos que implican la involución de la enfermedad. El eje hipotálamo-hipofisario, a través de la LHRH estimula la LH que en las células de Leydig aumenta la producción de testosterona. El enzima 5- α -reductasa convierte a nivel periférico la testosterona en dihidrotestosterona (DHT), con una acción 10 veces más potente que la testosterona. El eje hipotálamo-hipofisario se regula mediante feedback negativo por los niveles de andrógenos. La privación androgénica puede conseguirse suprimiendo la secreción a nivel del testículo quirúrgicamente o mediante el empleo de fármacos que potencian el feedback negativo sobre el eje hipotálamo-hipofisario-testicular (análogos de Lh-RH) o que inhiben la acción de los andrógenos sobre sus receptores (antiandrógenos). En los pacientes que reciben agonistas de LH-RH se produce un efecto llamarada con elevación de LH sérica, por lo que se recomienda la administración simultánea de antiandrógenos al menos durante 7 días para disminuir la unión del ligando al receptor de andrógenos. El uso combinado de ambas terapias a largo plazo se conoce como bloqueo androgénico completo (BAC). En la actualidad ningún estudio prospectivo ha mostrado mejora en la supervivencia asociada al empleo de BAC sobre agonista de LH-RH; no obstante, existe un metaanálisis que sugiere que añadir bicalutamida podría proporcionar una mejora relativa en la supervivencia global del 5-20% sobre la monoterapia con análogos LH-RH (35). Por ello, ante la ausencia de evidencia prospectiva específica en este punto debiera balancearse el riesgo/beneficio puesto que la terapia de combinación añade un elevado coste y efectos adversos adicionales. La terapia hormonal en el cáncer de próstata avanzado retrasa la progresión, puede prevenir algunas complicaciones y amortigua la sintomatología secundaria a la progresión. Las indicaciones para el uso de terapia

hormonal en pacientes con cáncer de próstata son múltiples e incluyen pacientes con enfermedad metastática, pacientes con ganglios positivos y pacientes con enfermedad localmente avanzada. El objetivo es la disminución de los niveles circulantes de testosterona y de DHT, lo que produce una mejora objetiva y un alivio sintomático en la mayoría de los pacientes con cáncer de próstata avanzado (36). El nivel de castración clásicamente se ha definido como un nivel de testosterona < 50 ng/ml, aunque actualmente se aconseja conseguir niveles $< 0,15$ ng/ml (37). La orquiectomía bilateral es el procedimiento clásico para obtener de forma rápida y eficaz unos niveles de testosterona mínimos. En los últimos años esta técnica ha caído en desuso por el impacto psicológico que tiene sobre los pacientes, por ser un tratamiento irreversible y porque el cáncer de próstata cada vez más se diagnostica en estadios más precoces (38). Los estrógenos producen inhibición de la secreción de LHRH, inactivación de las células de Leydig, inactivación de andrógenos y en estudios in vitro toxicidad directa sobre las células prostáticas. El estrógeno más utilizado es el dietilbestrol cuyo empleo tuvo una eficacia comparable con la orquiectomía bilateral (39). Dejó de usarse por cardiotoxicidad y por la formación de metabolitos protrombóticos como consecuencia del primer paso hepático. La administración intravenosa del fármaco junto con fármacos cardioprotectores podría evitar estas complicaciones, pero francamente esta opción está fuera del armamentario actual de rutina. Los análogos de la LHRH (leuprorelina, goserelina, triptorelina) son péptidos cortos que se administran en formato inyectable a diferentes dosis, lo que permite administraciones periódicas que varían entre formato mensual y semestral, produciendo una disminución en los niveles de testosterona en 2-4 semanas (40). La liberación mantenida semestral es la que ha alcanzado más popularidad y constituye el tratamiento más empleado en el cáncer de próstata avanzado. Su mecanismo de acción consiste en disminuir los niveles de LH y FSH circulantes. Entre los efectos adversos de la privación androgénica destacan osteoporosis, riesgo aumentado de fracturas, obesidad, resistencia insulínica, alteraciones del perfil lipídico y riesgo aumentado de diabetes y de enfermedad cardiovascular (41). El efecto secundario más serio en pacientes con enfermedad avanzada es el fenómeno llamado liberación brusca de LH, que consiste en dolor óseo intenso, fallo renal agudo y estado de hipercoagulación con eventos cardiovasculares asociados. La asociación temporal de un antiandrógeno periférico evita este riesgo. Se han investigado también antagonistas de LH-RH, para conseguir la unión irreversible a LHRH y disminuir los niveles de LH, FSH, y testosterona;

pero este tipo de terapias se encuentran en fase de desarrollo. La terapia de privación de andrógenos intermitente puede reducir los efectos adversos del tratamiento hormonal sin alterar significativamente la supervivencia si se compara con hormonoterapia continua. Por otro lado, en los pacientes con privación androgénica resulta conveniente el despistaje y prevención de osteoporosis. Los pacientes que no consiguen una supresión adecuada de testosterona con la castración médica o quirúrgica pueden recibir manipulaciones hormonales adicionales con estrógenos, antiandrógenos o esteroides. Los antiandrógenos se unen al receptor de andrógenos compitiendo con la testosterona y la DHT. En función de su composición química se dividen en antiandrógenos esteroideos (acetato de ciproterona y megestrol) y no esteroideos (bicalutamida, flutamida y nilutamida). Actúan principalmente inhibiendo el efecto de los andrógenos a nivel de la glándula suprarrenal y pueden producir alteraciones en la función hepática. La monoterapia con antiandrógenos es menos eficaz que la castración o la monoterapia con análogos LH-RH (42). La recidiva de la enfermedad tras recibir tratamiento con intención curativa se define a partir de los valores de PSA, aunque el nivel que define la recidiva varía en función del tratamiento primario. En pacientes intervenidos la recidiva bioquímica se define como PSA de 0,2 ng/ml (43). En el caso de la radioterapia se define como un aumento de 2ng/ml sobre el PSA nadir, que es el menor valor de PSA alcanzado tras el tratamiento (44). El siguiente paso consiste en determinar si la recidiva bioquímica señala una recaída a nivel local o a distancia. Para ello será útil determinar el tiempo de duplicación del PSA (PSA-DT), el tacto rectal y a veces pruebas de imagen como la gammagrafía ósea, el CT, la RMN o el PET-CT.

2.6 Recidiva bioquímica

En aquellos pacientes con recidiva bioquímica tras prostatectomía existen varias alternativas de tratamiento. Además de ofrecer la posibilidad de vigilancia, se han empleado otras medidas como la radioterapia del lecho prostático, el bloqueo androgénico completo (BAC), la privación androgénica intermitente, la combinación de antiandrógenos con inhibidores de la 5- α -reductasa o la quimioterapia. En los pacientes con enfermedad localizada, la radiación del lecho prostático con dosis de 64-66 Gy en pacientes con PSA <0,5 ng/ml ha demostrado una mejoría en la supervivencia global y en la supervivencia libre de progresión bioquímica (45). La terapia hormonal ha

demostrado retrasar la progresión en estos pacientes y está particularmente indicada en aquellos con peor pronóstico (tiempo de duplicación de PSA <12 meses y/o Gleason 8-10). El empleo de dutasteride oral diario ha sido objeto del ensayo clínico ARTS con resultados muy prometedores que serán en breve comunicados. Los pacientes con recidiva bioquímica tras radioterapia por fracaso local; es decir, con biopsia de próstata que confirme la recidiva local y con ausencia de hallazgos de enfermedad a distancia pueden ser tratados mediante prostatectomía radical de rescate, aunque otras opciones de tratamiento local como crioterapia, braquiterapia o HIFU también pueden plantearse. La prostatectomía radical de rescate es una opción válida que ha demostrado tasas de supervivencia global y cáncer específica del 60-66% y 70-75%, respectivamente (46,47). Está especialmente indicada en pacientes con PSA < 10ng/ml, Gleason ≤ 7 y un PSA-DT>12 meses. Las tasas de complicaciones son superiores a las descritas tras la realización de prostatectomía radical primaria.

2.7 Enfermedad resistente a la castración

El término cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) agrupa a los pacientes que a pesar de estar sometidos a bloqueo hormonal sufren una progresión de la enfermedad tumoral, bien en base al aumento de PSA o a la progresión de la enfermedad metastásica por métodos de imagen (48). Debido al grupo heterogéneo de pacientes que abarca este concepto, la supervivencia media de estos pacientes es muy variable, notoriamente mayor en los que presentan aumento del PSA que los que presenten metástasis. La primera medida que debe realizarse ante un paciente bajo tratamiento hormonal que progrese es asegurar que los niveles de testosterona se encuentran en niveles de castración. Una vez confirmado, existen una serie de maniobras hormonales secundarias como son la retirada o introducción de fármacos antiandrógenos, empleo de agentes supresores adrenales (ketoconazol y corticoides), terapia con estrógenos o nuevas líneas de investigación (MDV3100, acetato de abiraterona) (49-52). Estas estrategias suelen conseguir una situación de estabilización de la enfermedad con escasa efectividad clínica. La quimioterapia sistémica con docetaxel y cabazitaxel, la inmunoterapia con sipuleucel-T y el acetato de abiraterona son las opciones farmacológicas que han demostrado mejora en la supervivencia global en pacientes que precisan tratamiento sistémico de rescate por cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Un ensayo clínico en pacientes con cáncer de

próstata resistente a castración comparó la administración de mitoxantrona y prednisona frente a prednisona sola y demostró alivio del dolor en el brazo de los pacientes que recibían mitoxantrona (53). Posteriormente el estudio TAX 327 demostró que la terapia con docetaxel y prednisona frente a mitoxantrona, mejoraba de forma significativa la supervivencia, la calidad de vida, el dolor y la necesidad de analgesia (54). El docetaxel en dosis de 75mg/m² cada 3 semanas es por ello el fármaco de elección en pacientes con CPRC metastático. La definición de progresión en los pacientes con CPRC metastático no está bien definida. Se han publicado diferentes factores pronósticos que ayuden a clasificar a los pacientes en grupos de riesgo para poder elegir entre las diferentes terapias disponibles la más adecuada para un paciente concreto. Por otro lado, el retratamiento con docetaxel y el empleo en segunda línea de otros agentes citostáticos habitualmente empleados antes del advenimiento de docetaxel (mitoxantrona, ciclofosfamida, carboplatino, satraplatino, etopósido y fosfato de estramustina) tienen una respuesta poco predecible y no han demostrado mejorar la supervivencia en este grupo de pacientes. Se está investigando activamente el empleo de inhibidores de angiogénesis (sunitinib y sorafenib) y nuevos fármacos en esta situación clínica de respuesta fallida a docetaxel. De hecho, en la actualidad diferentes ensayos clínicos sobre nuevas líneas de terapia abren el horizonte terapéutico del CPRC metastático. Entre ellos destacan los ensayos clínicos llevados a cabo con el citostático cabazitaxel, con nuevas terapias hormonales como el acetato de abiraterona y el MDV3100, y con los degradadores selectivos del receptor androgénico (SARDS). Cabazitaxel es un taxano semisintético con actividad antitumoral que ha demostrado tener una potencia similar al docetaxel (55). El estudio TROPIC que compara cabazitaxel frente a mitoxantrona demostrando que cabazitaxel ejora significativa en la supervivencia (15 vs 12,7 meses), reduce el riesgo de muerte (30%) y mejora la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta basada en la evolución del PSA. Estos beneficios se mantenían también en los pacientes que habían progresado tras recibir terapia con docetaxel (56). La sobreexpresión del citocromo P-450c17 (CYP17) participa en el fenómeno de escape al bloqueo hormonal en los pacientes con cáncer de próstata al tratarse de un enzima fundamental para la síntesis androgénica a nivel tumoral, prostático y suprarrenal. El acetato de abiraterona bloquea la síntesis extragonadal de andrógenos al inhibir la CYP17-a-hidroxilasa y la CYP-20-liasa.

Los resultados de un estudio multicéntrico fase III en pacientes que han progresado tras terapia con docetaxel que compara abiraterona y prednisona frente a placebo y prednisona (57) demuestran que abiraterona mejora significativamente la supervivencia (14,8 vs 10,9 meses) y reduce el riesgo de muerte (35%) con respecto a placebo.

También demostró un incremento en la supervivencia libre de progresión teniendo en cuenta tanto criterios de PSA como hallazgos radiológicos. MDV3100 (Medivation) actúa bloqueando el paso del receptor androgénico al núcleo, inhibiendo así su acción. El estudio en fase III (AFFIRM) en pacientes con progresión tras terapia con docetaxel ha demostrado un incremento significativo de la supervivencia (58), por lo que este fármaco constituye una de las esperanzas más prometedoras para el tratamiento futuro del cáncer de próstata. No debemos olvidar tampoco el desarrollo de dianas terapéuticas dirigidas al tratamiento paliativo de los síntomas derivados de las metástasis. El objetivo de estos tratamientos consiste en conseguir un beneficio sintomático con un perfil de efectos secundarios tolerable. El ácido zoledrónico es un bifosfonato de uso IV cada 3-4 semanas, con ajuste de función renal, que consigue la disminución de eventos relacionados con el esqueleto si se compara con placebo (33% vs 44%) (59). La puesta al día del estudio a 24 meses mostró también un retraso en el tiempo medio hasta el primer evento óseo con ácido zoledrónico (488 vs 321 días) (60). No se ha detectado diferencia en términos de supervivencia. Se desconoce si otros bifosfonatos pueden ser o no efectivos en la prevención de complicaciones esqueléticas relacionadas con la enfermedad. Denosumab, anticuerpo monoclonal contra RANK-L, administrado de forma subcutánea cada 4 semanas mejora incluso los resultados de ácido zoledrónico (61). No precisa ajuste de dosis a la función renal, aunque el riesgo de hipocalcemia severa aumenta cuando el aclaramiento de creatinina es <60 ml/min. Se recomienda su administración junto con calcio y vitamina D.

3. Materiales y Métodos

3.1 Diseño de estudio

Observacional, retrospectivo, descriptivo

3.2 Tamaño de la muestra

Pacientes reclutados de la unidad de urología de el instituto nacional de cancerología. Es un estudio se realiza de enero de 2006 a enero de 2013.

Se estudiaron 356 pacientes con cáncer de próstata que fueron llevados a prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica, se hizo análisis final con 43 pacientes con compromiso ganglionar en el resultado final de patología.

3.3 Métodos

En la población estudio de 43 pacientes no hubo evidencia de enfermedad metastásica en imágenes preoperatorias. Todos los hombres se sometieron a linfadenectomía ampliada que corresponde a la extirpación de tejido fibroadiposo a lo largo de la vena iliaca externa, con límite distal, la vena circunfleja profunda, proximalmente hasta la bifurcación de la arteria iliaca común, se extirpan de igual forma los ganglios linfáticos a lo largo de la arteria iliaca interna, como el tejido fibroadiposo dentro de la fosa obturatriz. Todos los pacientes tenían datos clínicos y patológicos completos. La densidad ganglionar se define como la relación entre el número de ganglios linfáticos positivos y el número total de los ganglios linfáticos. Significancia estadística con p menor o igual a 0.05.

3.4 Criterios de inclusión

Pacientes con resultado histológico de pieza quirúrgica del instituto nacional de cancerología.

Pacientes sin tratamiento previo para cáncer de próstata.

Pacientes con acceso a su historia clínica y que tengan seguimiento posterior a la intervención quirúrgica.

3.5 Criterios de exclusión

Historias clínicas incompletas

Historias sin informe oficial de patología

Pacientes llevados a linfadenectomía clasificatoria sin prostatectomía radical

3.6 Análisis de datos

Una vez tabulados los datos en excel, se utilizó el método de Kaplan-meier para mostrar gráficamente la supervivencia libre de progresión en la población a estudio y la posterior estratificación de acuerdo con el número de ganglios y la densidad ganglionar. El punto de corte utilizado para el número de ganglios positivos fue de 2, mientras que la densidad ganglionar se tomó como 15%. Las diferencias de supervivencia se analizaron con la prueba de chi cuadrado.

3.7 Problema

Tradicionalmente se ha planteado como factor pronóstico la cantidad total de ganglios comprometidos, dejando la densidad ganglionar, que es la proporción de ganglios positivos con respecto al total de ganglios resecados en relación con progresión de la enfermedad relegada y no dándole la importancia que se ha visto en otras patologías urológicas oncológicas como en el tumor de vejiga.

Se sabe con claridad que el número de ganglios linfáticos positivos se relaciona fuertemente con el pronóstico de la enfermedad, sin embargo, el número de ganglios extraídos es muy variable entre los pacientes, a pesar de un estándar en la resección ganglionar. Por lo tanto sería importante tener un indicador absoluto de compromiso ganglionar.

El presente trabajo y a pesar de sus limitaciones en el número de pacientes estudiados, pretende determinar el pronóstico de los pacientes con compromiso ganglionar tomando como referencia el número total de ganglios comprometidos versus la densidad ganglionar.

3.8 Análisis de datos

Una vez tabulados los datos en excel, se utilizó el método de Kaplan-meier para mostrar gráficamente la supervivencia libre de progresión en la población a estudio y la posterior estratificación de acuerdo con el número de ganglios y la densidad ganglionar. El punto de corte utilizado para el número de ganglios positivos fue de 2, mientras que la densidad ganglionar se tomó como 15%. Las diferencias de supervivencia se analizaron con la prueba de chi cuadrado.

4. Resultados

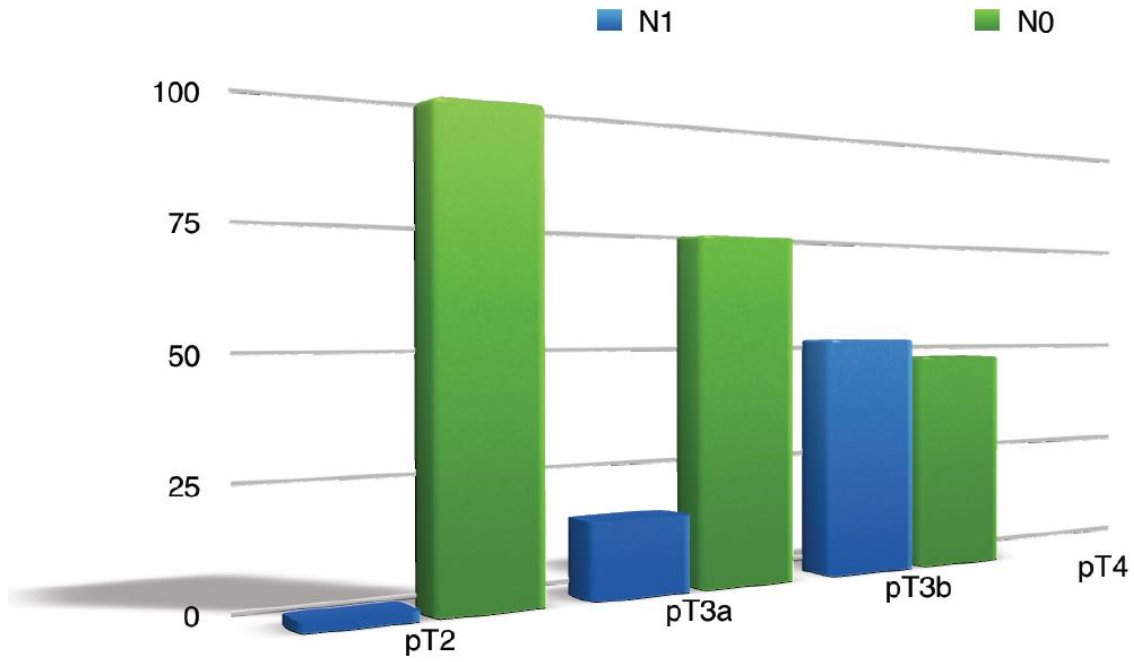
En total se revisaron 356 de pacientes sometidos a prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica ampliada y se descartaron 312 pacientes por no tener compromiso ganglionar en el análisis final de patología. De los 44 pacientes restantes 1 paciente fue excluido del estudio por no tener seguimiento. Finalmente se evaluaron 43 pacientes.

La información pre quirúrgica incluyó edad, estadio clínico (cT), PSA inicial (iPSA), Gleason y clasificación de riesgo según D'Amico. La información posterior a la intervención quirúrgica incluyó Gleason patológico, bordes comprometidos, número de ganglios comprometidos y seguimiento expresado en meses. Tabla 1.

La mediana de edad promedio de los pacientes fue de 65 años (46 – 75), la mayoría de pacientes con un Gleason en la biopsia prequirúrgica de 7 (58%) y de igual forma en el resultado final de patología el Gleason más observado fue el de 7 (81%). El estadio patológico más encontrado en los pacientes con compromiso ganglionar fue de pT3b (51%). Los pacientes fueron seguidos con una mediana de 9 meses (0-60). La mediana de ganglios resecados fue de 22 ganglios (9-60).

Tabla 1 características de los pacientes.		N (43)
Edad (mediana)		65 años. (46-75)
PSA prequirurgico		
< 10		14 (33)
10-20		14 (33)
> 20		14 (33)
Sin datos		1 (2)
Riesgo D'AMICO		
Bajo		5 (12)
Intermedio		14 (33)
Alto		24 (55)
Gleason Biopsia		
6<		13 (30)
7		25 (58)
8-10		3 (7)
Sin datos		2 (5)
Gleason patológico		
6<		2 (5)
7		35 (81)
8-10		6 (14)
Estadio patológico TNM 2010		
pT2a		1 (2)
pT2c		2 (5)
pT3a		18 (42)
pT3b		22 (51)
Bordes comprometidos		
Si		23 (53)
No		20 (47)
Seguimiento (mediana)		9 meses (0-68)
Ganglios resecados (mediana)		22 ganglios (9-60)

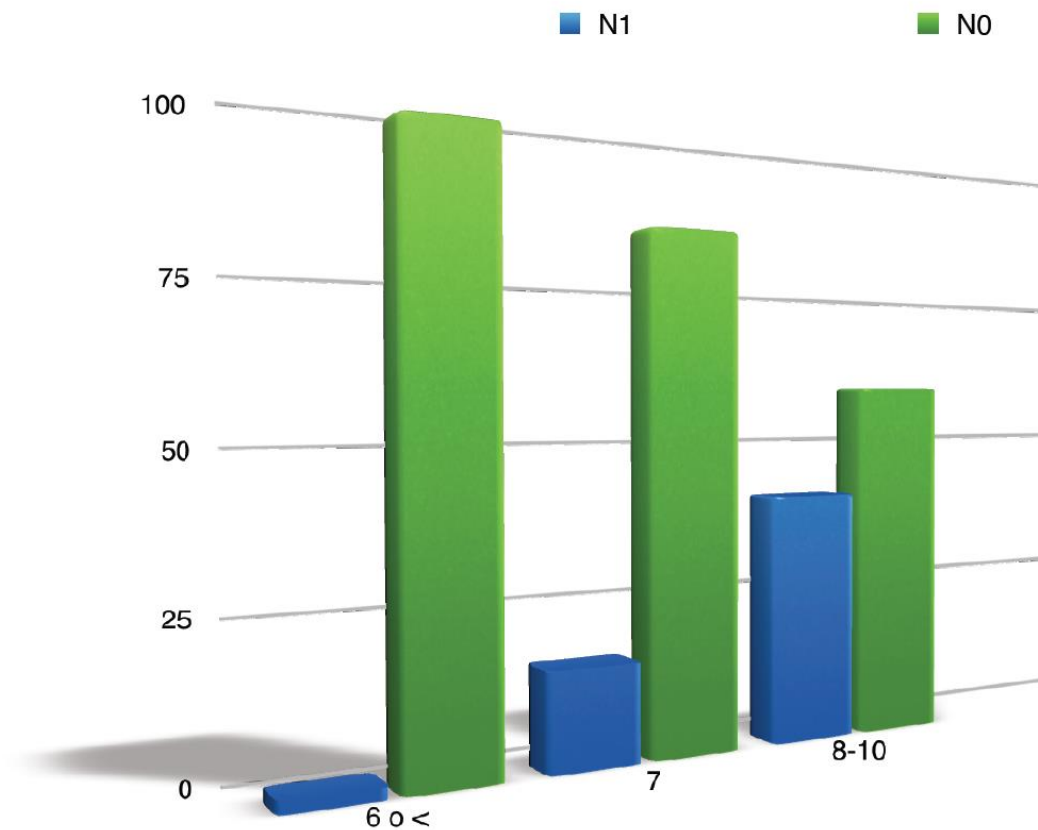
Gráfica 1. Estadio patológico N (356)



N 356. %	pT2	pT3a	pT3b	pT4
N1	2	16	52	0
N0	98	74	48	0

El estadio patológico más común en los pacientes sin compromiso ganglionar fue el pT2. (98%). Cuando hay compromiso ganglionar el estadio patológico más común es pT3b. (52%). Gráfica 1.

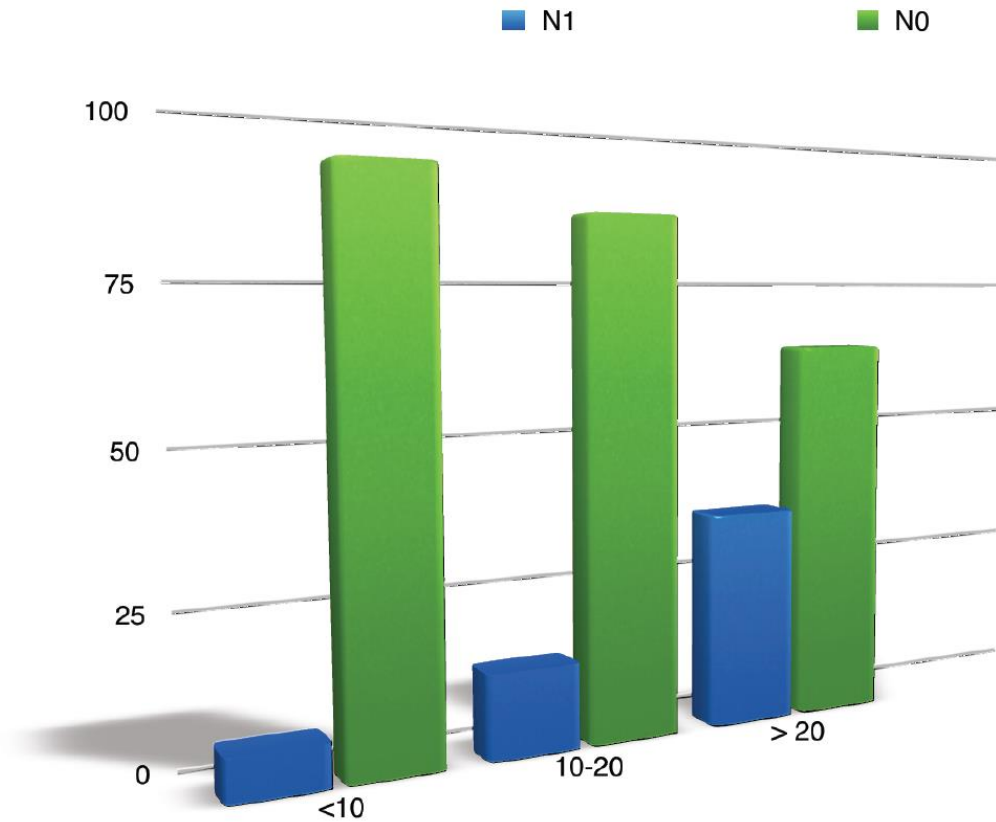
Gráfica 2. Gleason patológico



Gleason % N (356)	6 o <	7 (3+4 ; 4+3)	8-10
N1	2	16	41
N0	98	84	59

El Gleason patológico más encontrado en pacientes sin compromiso ganglionar fue 6 o menos (98%). Cuando hubo compromiso ganglionar el Gleason más común fue 8-10 (41%). Gráfica 2.

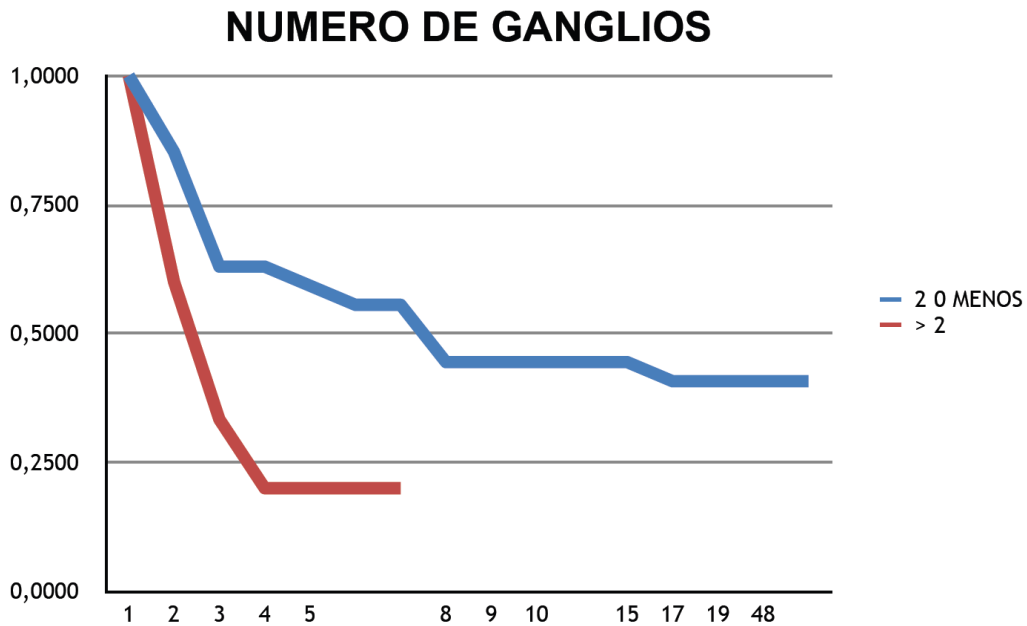
Gráfica 3. Nivel de PSA inicial.



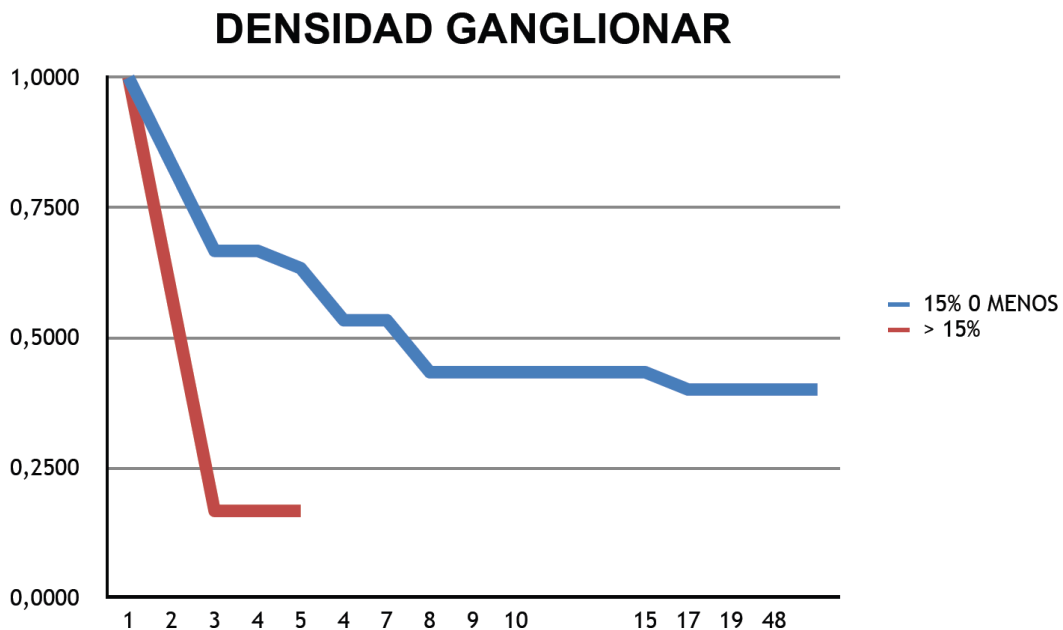
iPSA % N (356)	< 10	10-20	> 20
N1	7	14	36
N0	93	86	64

En los pacientes sometidos a prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica el PSA inicial más común cuando no hay compromiso ganglionar es < 10 ng/ml. (93%). Cuando hay compromiso ganglionar el PSA inicial encontrado en mayor porcentaje fue > 20 ng/ml. (36%). Gráfica 3.

Grafica 4. supervivencia libre de recaída Vs numero de ganglios



Grafica 5. supervivencia libre de recaída Vs densidad ganglionar



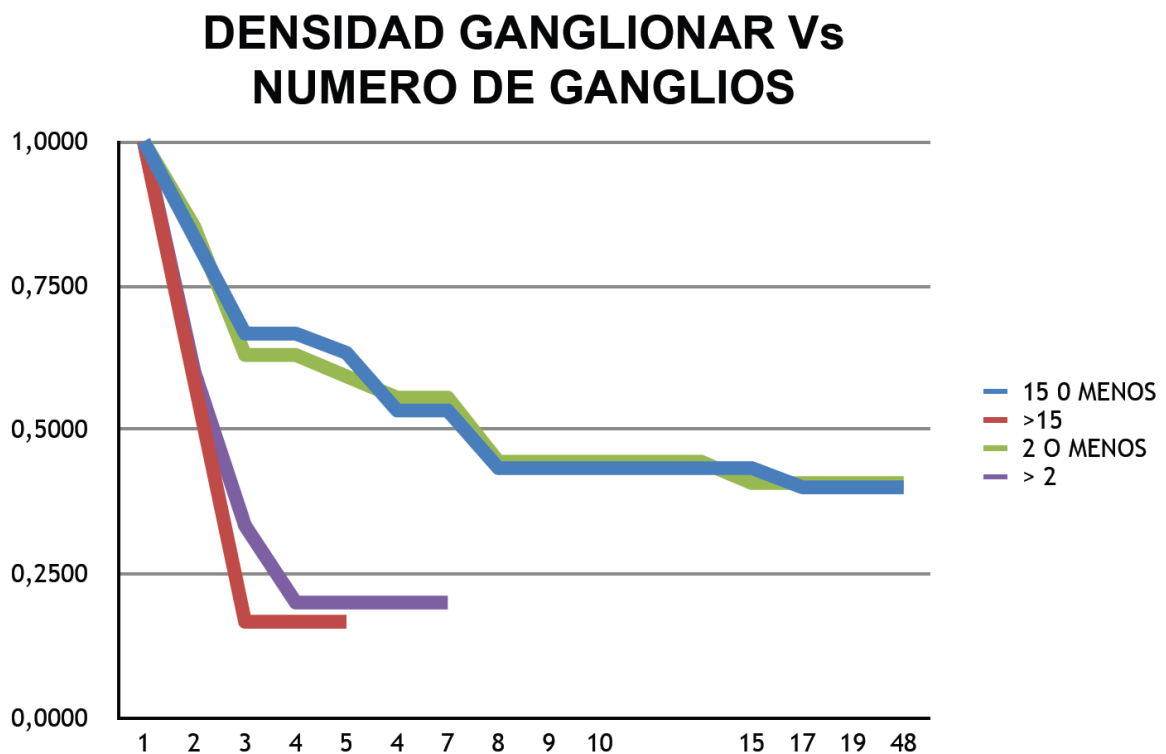
Se encontró en los pacientes que fueron sometidos a prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica que 44 pacientes tenían compromiso ganglionar en el resultado final de patología. Se hizo el análisis final con 43 pacientes. Cuando se hace el análisis

de supervivencia libre de progresión teniendo en cuenta la variable de números de ganglios comprometidos se evidencia una diferencia entre dicho número de ganglio cuando se toma el valor de 2 o menos ganglios comprometidos.

Hallazgo con significancia estadística. $P= 0,024$. Gráfica 4.

Teniendo en cuenta la variable densidad ganglionar, se observa una diferencia estadísticamente significativa entre 15% o menos frente a compromiso ganglionar mayor a 15%. $P= 0,023$. Gráfica 5.

Gráfica 6. supervivencia libre de recaída.densidad ganglionar Vs numero de ganglios



Cuando se sobreponen la variables densidad ganglionar y número de ganglios comprometidos, no se observa diferencias estadísticas. $P= 0,2$. Gráfica 6.

5. Discusión

La supervivencia de los pacientes con compromiso ganglionar linfático en Prostatectomía radical no es siempre mala. Aunque todos los pacientes con compromiso ganglionar según el sistema de estadificación los agrupe en una sola categoría, existe evidencia de que el resultado de estos pacientes puede ser estratificado de acuerdo con la extensión de la enfermedad ganglionar [10-14]. El número de ganglios linfáticos positivos, ha sido demostrado que se correlaciona directamente con la extensión de la Enfermedad [6,7]. Sin embargo, el número de ganglios extraídos es muy variable entre los pacientes, incluso cuando se aplicaciones de la misma plantilla anatómica. Por lo tanto, para obtener un indicador absoluto de compromiso ganglionar es que aparece el concepto de densidad ganglionar, como en otros tumores urológicos [15,16]. En nuestra serie de pacientes con ganglios positivos, tanto en el número total de ganglios positivos y la La densidad ganglionar fueron predictores de supervivencia libre de recaída de forma estadísticamente significativa. Tomados en conjunto, estos datos apoyarían la necesidad de una mayor estratificación de los pacientes con ganglios positivos según la extensión de la invasión ganglionar. La capacidad predictiva comparable de el número de ganglios linfáticos positivos y la densidad ganglionar representada en la gráfica 6 podría concluir que la densidad ganglionar podría también tomarse en cuenta para esta estratificación. Estudios previos han subrayado la importancia el número de ganglios metastásicos en la predicción de Supervivencia cancer específica en cáncer de próstata, independientemente de la administración del tratamiento. Briganti et al. Encontraron que 2 ganglios positivos como punto de corte mejoraba notablemente la estadificación en los pacientes llevados a linfoadenectomía en la serie más grande hasta la fecha de pacientes con ganglios positivos tratados con Prostatectomía radical y terapia adyuvante. Los pacientes con 2 o menos ganglios positivos presentaron una tasa de supervivencia cancer específica de 10 años del 85%, en comparación con una tasa de 73% de los hombres con 3 o más metástasis ganglionares. La diferencia en la supervivencia basada en el número de ganglios positivos también se ha documentado en las poblaciones que

no se sometieron a cualquier forma de terapia adyuvante [13,14]. Sin embargo, sólo unas pocas series han estudiado la capacidad de la densidad ganglionar para predecir el resultado en pacientes con Compromiso ganglionar en cáncer de próstata. Daneshmand et al. en su serie de 235 pacientes, informaron que los pacientes con Densidad ganglionar >20% tenían un mayor riesgo de progresión clínica con un riesgo relativo de 2,31 y una supervivencia libre de progresión de 10 años del 47%, en comparación con 72% en los hombres con densidad ganglionar <20%. Esta serie incluyó los hombres tratados durante un largo periodo de tiempo (1972-1999) y la mayoría de los hombres fueron diagnosticados en la era pre-PSA. Palapattu et al. en su serie, encontraron que el corte de 15% fue un predictor significativo de recaída bioquímica en el análisis multivariado. Los pacientes con linfadenectomía <15% tenían un 2,01 veces mayor riesgo de progresión bioquímica en comparación con aquellos con <15% de densidad ganglionar. Finalmente, Cai et al. encontraron que los pacientes con ganglios positivos con densidad ganglionar >33% tuvieron un resultado bioquímico peor comparado con aquellos con una carga menor de invasión ganglionar [19]. Sin embargo, todos los 124 pacientes que se incluyeron en los análisis fueron sometidos a una Linfadenectomía limitada, lo que podría introducir un sesgo significativo en los resultados. Nuestro estudio tiene los limitantes de ser una muestra pequeña de pacientes, de no contar con un tiempo mayor de seguimiento que nos pudiera aportar datos de supervivencia cáncer específica, nuestro estudio es de naturaleza retrospectiva.

El número de ganglios disecados se asocia fuertemente con la experiencia quirúrgica [20], lo que sugiere que el cirujano más experimentado realizaría una disección de más ganglios linfáticos, detectando así más metástasis. Por lo tanto, la experiencia quirúrgica podría estar asociado con un mayor número de ganglios linfáticos extirpados a través del tiempo, el número medio de ganglios linfáticos extraídos en nuestra población fue de 22 ganglios, en consonancia con otras poblaciones de hombres tratados con linfadenectomía pélvica en sitios de referencia.

6. Conclusiones y recomendaciones

Hemos demostrado que el número de ganglios linfáticos positivos y densidad ganglionar tienen poder discriminativo similar para la predicción de supervivencia libre de recaída en los pacientes con Cáncer de próstata y ganglios positivos tratados con prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica. Se pudo evidenciar como los pacientes con riesgo alto tienen mayor probabilidad de presentar compromiso ganglionar en el resultado final de patología. En ausencia de datos prospectivos, sólidos, un punto de corte de 2 ganglios linfáticos positivos o >15% de densidad ganglionar podría sugerir la selección de candidatos para la terapia sistémica adyuvante. Sin embargo, se requiere de estudios prospectivos, aleatorizados con tamaños muestrales grandes.

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, Filén 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 pathologically 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 \(2008 CENDEX\)](http://Minproteccionsocial.gov.co/salud/2008Globocan2008)
- [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 (HG PIN) 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, Bahnsen 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-Axelsson 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: Implpications 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