

ARTÍCULO ORIGINAL

Valor de los márgenes quirúrgicos de resección positivos en los pacientes con cáncer de próstata pT2. Implicaciones en el tratamiento adyuvante

J.E. Rosas-Nava^{a,*}, F. Herranz-Amo^b, E.V. Paños-Fagundo^b, E. Lledó-García^b, F. Verdú-Tartajo^b y C. Hernández-Fernández^b

^a Servicio de Urología, Hospital General de México DF, México

^b Servicio de Urología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 7 de diciembre de 2010; aceptado el 2 de enero de 2011

Accesible en línea el 12 de marzo de 2011

PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata;
Prostatectomía radical;
Estadio pT2;
Factores pronóstico;
Recidiva;
Márgenes quirúrgicos positivos;
Radioterapia adyuvante

Resumen

Objetivo: Analizar el impacto sobre la supervivencia libre de recidiva bioquímica de la afectación tumoral de los márgenes quirúrgicos de resección en los pacientes con cáncer de próstata en estadio localizado (pT2) en la pieza de prostatectomía y su implicación en el tratamiento adyuvante.

Material y método: Estudio retrospectivo de 536 pacientes con cáncer de próstata en un estadio pT2 tratados con prostatectomía radical entre 1996 y 2007. Posteriormente a la prostatectomía se recogieron las siguientes variables: *score* de Gleason, estadio patológico, invasión capsular, márgenes quirúrgicos e invasión perineural. Se realizó un análisis univariante y posteriormente se ajustó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox (método *enter*).

Resultados: El 21,7% presentó márgenes quirúrgicos positivos y el 20,9% desarrolló recidiva bioquímica con una mediana de seguimiento de 57 meses. El 37,9% de los pacientes con afectación patológica de los márgenes quirúrgicos de resección presentó recidiva bioquímica, frente al 16% de los que no la tenían ($p < 0,001$). En el análisis multivariante solo el margen quirúrgico ($p < 0,001$), y el *score* de Gleason mayor o igual a 8 ($p < 0,001$) se comportaron como factores independientes de recidiva bioquímica. Al estratificar la serie según estas dos variables encontramos que los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos y *score* de Gleason ≤ 7 tienen una probabilidad de recidiva a los 5 y 10 años del 35 y del 50%, frente al 74 y 87% en el grupo con márgenes quirúrgicos positivos y *score* de Gleason ≥ 8 ($p = 0,002$).

Conclusión: Los pacientes con cáncer de próstata pT2, márgenes quirúrgicos positivos y *score* de Gleason ≥ 8 se beneficiarán de una radioterapia adyuvante. El 50% de los pacientes con márgenes positivos y un *score* de Gleason ≤ 7 no presentarán recidiva, por lo que la indicación de radioterapia adyuvante sigue siendo controvertida.

© 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rosas.nava.jes@hotmail.com (J.E. Rosas-Nava).

KEYWORDS

Prostate cancer;
Radical
prostatectomy;
pT2 stage;
Prognostic factors;
Recurrence;
Positive surgical
margins;
Adjuvant
radiotherapy

Value of Positive Resection Margins in Patients with pT2 Prostate Cancer. Implications for Adjuvant Treatment

Abstract

Objective: To analyse the impact on the recurrence-free biochemical survival of tumour involvement of surgical resection margins in patients with localized prostate cancer (pT2) in the prostatectomy specimen and its implications for adjuvant treatment.

Materials and method: Retrospective study of 536 patients with stage pT2 prostate cancer, treated with radical prostatectomy between 1996 and 2007. Subsequent to the prostatectomy, the following variables were collected: Gleason score, pathological stage, capsular invasion, surgical margins and perineural invasion. We performed a univariate analysis and subsequently adjusted it by means of a Cox proportional hazard model (enter method).

Results: 21.7% presented positive surgical margins and 20.9% developed biochemical recurrence after a mean follow-up of 57 months. 37.9% of the patients with pathological involvement of the resection surgical margins presented biochemical recurrence against 16% that did not have it ($p < 0.001$). In the multivariate analysis, only the surgical margin ($p < 0.001$) and the Gleason score greater or equal to 8 ($p < 0.001$) behaved as independent biochemical recurrence factors. On stratifying the series according to these two variables, we found that the patients with positive surgical margins and a Gleason score of ≤ 7 have a recurrence probability at 5 and 10 years of 35% and 50% against 74% and 87% in the group with positive surgical margins and a Gleason score of ≥ 8 ($p = 0.002$).

Conclusion: Patients with pT2 prostate cancer, positive surgical margins and a Gleason score of ≥ 8 will benefit from adjuvant radiotherapy. 50% of the patients with positive margins and a Gleason score of ≤ 7 will not recur, which means that the indication of adjuvant radiotherapy continues to be controversial.

© 2010 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de próstata (CaP) es el tumor más incidente en el varón y representa la segunda causa de muerte oncológica. La *American Cancer Society* (ACS) estima que en el año 2010 se diagnosticarán 217.730 casos (el 80% localizados) y que 32.050 pacientes fallecerán por su causa¹.

Aproximadamente de un tercio a la mitad de los pacientes que se tratan con intención curativa se les realiza una prostatectomía radical (PR)^{2,3}. La tercera parte de estos pacientes presentarán durante el seguimiento una elevación del antígeno prostático específico (PSA) sin manifestaciones clínicas o radiológicas de metástasis⁴.

Alrededor del 30% de los pacientes a quienes se les realiza una PR se encuentra en la pieza quirúrgica márgenes positivos (MQP), lo cual constituye un factor de mal pronóstico e incrementa la recurrencia bioquímica a los 5 años entre el 12 y 18%, así como la mortalidad específica^{5,6}.

Las Guías Clínicas de la *European Association of Urology* (EAU)⁷ y del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)⁸ recomiendan la radioterapia adyuvante en los pacientes con MQP.

El objetivo de este estudio es analizar el impacto sobre la supervivencia libre de recidiva bioquímica (SLRB) de la afectación tumoral de los márgenes quirúrgicos de resección en los pacientes con CaP en estadio localizado (pT2) en la pieza de prostatectomía, y su implicación en el tratamiento adyuvante.

Material y método

Entre los años 1996 y 2007 hemos realizado una PR a 536 pacientes con CaP localizado (pT2), pN0-Nx y un seguimiento superior a tres meses. En el mes de diciembre del año 2009 se ha realizado la última actualización en la base de datos.

Los pacientes fueron clasificados previamente a la cirugía según los grupos de riesgo de recidiva bioquímica de D'Amico⁹. Para el estadio patológico se utilizó la clasificación TNM de la UICC del año 2002. En ningún paciente se realizó tratamiento neo o adyuvante.

El seguimiento postcirugía consistió en una determinación del PSA a los tres meses, semestral hasta el quinto año y anual a partir de entonces. Consideramos como recidiva bioquímica (RB) la persistencia o elevación del PSA después de la prostatectomía radical por encima de 0,4 ng/ml y en ascenso en la siguiente determinación.

Hemos realizado un análisis descriptivo de las variables analizadas mediante los estadísticos habituales para las variables cuantitativas (media, desviación estándar, mediana, etc.) y cualitativas (frecuencias absolutas, etc.). El test exacto de Fisher y la prueba de la Chi cuadrado se utilizaron para evaluar la asociación entre variables categóricas. El método de Kaplan-Meier se ha utilizado para evaluar la supervivencia y el test de long-rank para evaluar las diferencias entre los distintos grupos con sus intervalos de confianza al 95%. Se realizó un análisis univariante y posteriormente se ajustó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox (método *enter*). La significación estadística se consideró cuando existió una $p < 0,05$. Todos los

Tabla 1 Características clínicas de los pacientes de la serie

<i>Pacientes</i>	536
<i>Edad (años)</i>	63,3 ± 5,9
<i>PSA (ng/ml)</i>	8,5 ± 5,4
<i>Score de Gleason (biopsia)</i>	63,2%
≤ 6	36,8%
7	0%
≥ 8	
<i>Estadio Clínico</i>	68,2%
T1c	28,7%
T2a-b	3,1%
T2c	
<i>Grupo de Riesgo de D'Amico</i>	47,1%
Bajo	39,6%
Intermedio	13,3%
Alto	

Estudio Estadístico: media, desviación estándar y porcentaje.

cálculos se han realizado con el programa estadístico SPSS versión 15.0 en castellano.

Resultados

Los 536 pacientes tenían una mediana de edad de 64 años y de 7,5 ng/ml de PSA; el resto de las variables clínicas se detallan en la [tabla 1](#). Después de la prostatectomía el 17,7% de los pacientes tenía un *score* de Gleason (SG) ≥ 8 y el 21,7% presentó MQP. El resto de las variables patológicas obtenidas después de la PR se detallan en la [tabla 2](#). El 49% presentó una concordancia entre el SG de la biopsia y el de la prostatectomía, el 47,2% fue infraestadiado (52,9% para el SG de 6 y 29,1% para el SG de 7) y el 8,1% de los SG de 7 fue supraestadiado.

El seguimiento de la serie fue de 63,9 ± 35 (8-168) con una mediana de 57 meses. Al final del seguimiento, 112

Tabla 2 Variables posprostatectomía

<i>Estadio Patológico</i>	%
pT2a-b	22,4
pT2c	77,6
<i>Score de Gleason</i>	%
≤ 6	30,3
7	52
≥ 8	17,7
<i>Invasión capsular</i>	%
Si	54,6
No	45,4
<i>Márgenes quirúrgicos</i>	%
Positivos	21,7
Negativos	78,3
<i>Invasión perineural</i>	%
Sí	57,9
No	42,1

Estudio Estadístico: porcentaje.

Tabla 3 Relación entre la recidiva bioquímica y las variables patológicas (univariante)

Variable	Recidiva Bioquímica	p
<i>Score de Gleason de la PR</i>	%	< 0,001
≤ 6	11,8	
7	17,8	
≥ 8	44,7	
<i>Invasión capsular</i>	%	0,001
Sí	24,9	
No	15,8	
<i>Márgenes quirúrgicos</i>	%	< 0,001
Positivos	37,9	
Negativos	16	
<i>Invasión perineural</i>	%	0,30
Sí	23,6	
No	19,8	
<i>Estadio patológico</i>	%	0,13
pT2a-b	25,8	
pT2c	19,5	

Estudio Estadístico: Regresión logística binaria.

(20,9%) pacientes habían presentado una RB. En 9 (8%) pacientes el PSA posprostatectomía nunca fue inferior a 0,4 ng/ml (persistencia bioquímica - PB) y en 103 (92%) casos la elevación del PSA fue después de un periodo de tiempo variable con PSA menor a 0,4 ng/ml. El 15,1% de los pacientes clasificados como de bajo riesgo, el 19,8% categorizado de riesgo intermedio y el 45,1% de riesgo alto ($p < 0,001$) presentaron RB.

Al final del estudio 523 (97,6%) pacientes estaban vivos: 414 (77,2%) sin RB, 109 (20,3%) con RB y 13 (2,4%) habían fallecido. Fueron exitus 3 (0,5%) pacientes por cáncer de próstata y 10 (1,7%) pacientes por otras causas.

El 59,8% de los pacientes con RB fueron tratados con radioterapia de rescate, el 19,7% con manipulación hormonal y al 20,5% no se le aplicó ningún tratamiento de rescate.

La mediana de SLRB actuarial global de la serie fue 123,6 meses (IC 95%: 116,8; 130,4). La SLRB a los 5 y 10 años se estimó en un 78,1 y en un 62,4% respectivamente. La supervivencia global a los 5 y 10 años se estimó en un 97,7 y un 94,2% respectivamente y la supervivencia cáncer específica a los 5 y 10 años se estimó en un 99,3 y un 97,1% respectivamente.

El 37,9% de los pacientes con afectación patológica de los márgenes quirúrgicos de resección presentó RB frente al 16% de los que no la tenían ($p < 0,001$).

En el análisis univariante se observó una relación con la RB de las siguientes variables patológicas: *score* de Gleason ($p < 0,0001$), afectación patológica de los márgenes quirúrgicos ($p < 0,0001$) e invasión capsular ($p = 0,01$). El resto de los datos del análisis univariante se detalla en la [tabla 3](#). En el análisis multivariante se introdujeron las siguientes variables: *score* de Gleason, margen quirúrgico de resección e invasión capsular. Solo el margen quirúrgico ($p < 0,001$), y el *score* de Gleason ≥ 8 ($p < 0,001$) se comportaron como factores independientes de recidiva bioquímica ([tabla 4](#)).

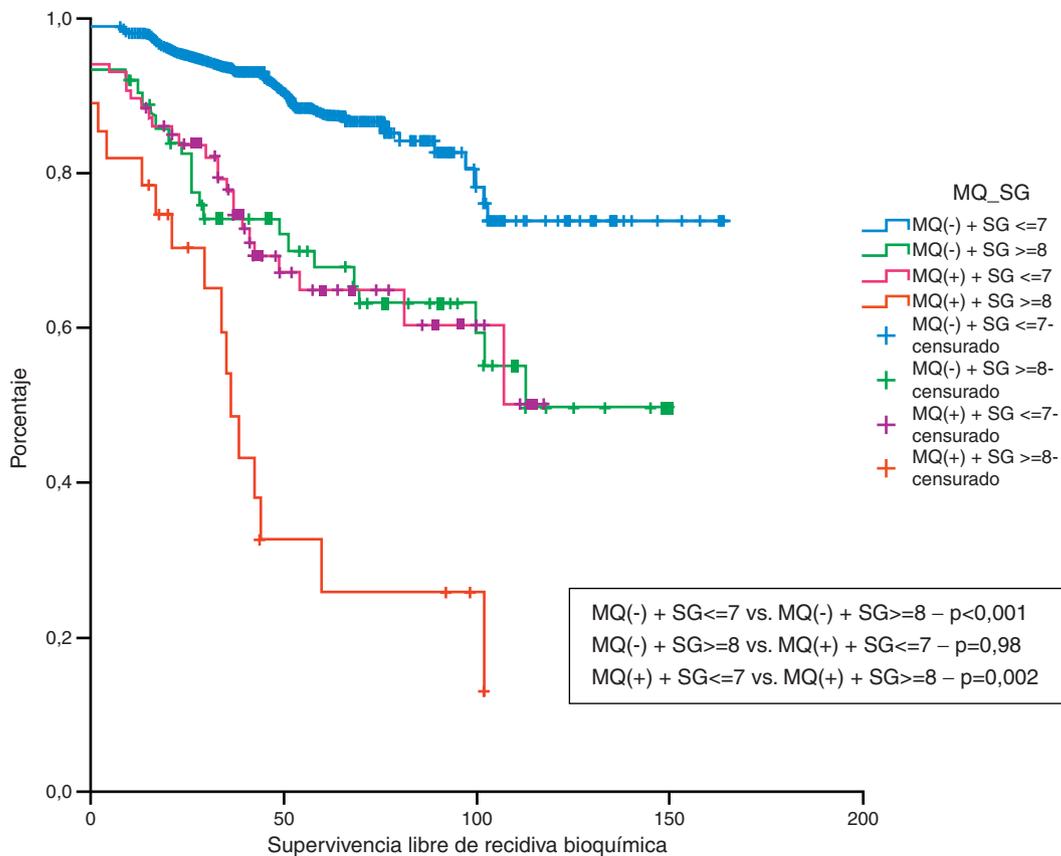


Figura 1 Supervivencia actuarial libre de recidiva bioquímica según las variables margen quirúrgico y score de Gleason de la prostatectomía.

Estratificamos según el estado de los márgenes quirúrgicos (MQ) y el SG de la prostatectomía en 4 grupos de riesgo: 1) MQ (-) y SG ≤ 7; 2) MQ (-) y SG ≥ 8; 3) MQ (+) y SG ≤ 7; 4) MQ (+) y SG ≥ 8. El porcentaje de recidiva en estos grupos fue del 11,7, 37,5, 31 y 60,7% respectivamente (p < 0,001).

La probabilidad de recidiva a los 5 y 10 años en función de estos grupos de riesgo se detalla en la tabla 5. Los pacientes con MQ (+) y SG ≤ 7 presentaron una probabilidad de recidiva a los 5 y 10 años del 35 y del 50%, frente al 74 y 87% en el grupo de MQ (+) y SG ≥ 8 (p = 0,002) (fig. 1).

Discusión

Actualmente la cirugía radical de próstata ofrece un excelente control para la enfermedad localizada; sin embargo,

en una tercera parte de las piezas quirúrgicas se encuentran MQP, invasión de la vesícula seminal y/o extensión extracapsular, con lo que aumenta el riesgo de recurrencia¹⁰.

En nuestro estudio encontramos un 21,7% de pacientes con MQP, de los que solo el 37,9% presentaron RB, siendo significativo, ya que sólo el 16% de los pacientes que no tenían MQP tuvieron RB.

La presencia de márgenes positivos incrementa el riesgo de recurrencia bioquímica y local después de la PR¹¹; además, Stephenson et al encontraron que los pacientes con MQP, SG de 8-10 y tiempo de duplicación del PSA de menos de 10 meses tienen mayor riesgo de desarrollar metástasis^{12,13}.

La recurrencia del cáncer de próstata después de una cirugía potencialmente curativa continúa siendo un dilema,

Tabla 4 Relación entre la recidiva bioquímica y las variables clínicas y patológicas (multivariante)

Variable	p
Score de Gleason de la PR	< 0,001
≤ 6	Referencia
7	0,13
≥ 8	< 0,001
Invasión capsular	0,28
Márgenes quirúrgicos	< 0,001

Estudio Estadístico: Regresión logística binaria.

Tabla 5 Probabilidad de recidiva a los 5 y 10 años en función de los grupos de riesgo (MQ + SG)

Grupo de riesgo	Probabilidad de recidiva a los 5 años	Probabilidad de recidiva a los 10 años
MQ(-) + SG ≤ 7	12%	26%
MQ(-) + SG ≥ 8	30%	50%
MQ(+) + SG ≤ 7	35%	50%
MQ(+) + SG ≥ 8	74%	87%

Estudio Estadístico: Análisis de la supervivencia según el método de Kaplan-Meier.

ya que los pacientes sienten que han perdido la oportunidad inicial de curación, manifestando la urgencia de iniciar otro tratamiento para lograr la curación. Sin embargo, para los médicos es aún difícil decidir cuál es el tratamiento más conveniente a seguir, ya sea iniciar un manejo adyuvante, o esperar hasta la aparición de elevación del PSA³.

En los pacientes con MQP o pT3 la radioterapia inmediata después de la PR incrementa la supervivencia libre de progresión bioquímica, el control local y el riesgo de progresión¹⁴⁻¹⁶. Por otro lado, recientemente se corroboró que los pacientes que reciben radioterapia adyuvante (RTA) muestran un incremento de un 10% en la supervivencia general, y un 8% en la supervivencia libre de metástasis¹⁷. Katz et al comunicaron que los pacientes con MQP son los que tienen la menor probabilidad de control bioquímico con la radioterapia de rescate¹⁸.

La RTA generalmente es bien tolerada y las reacciones de toxicidad secundarias, por lo general, son de bajo grado¹⁹⁻²¹. Se ha observado que la calidad de vida es mayor en los pacientes que reciben RTA, ya que después de dos años los pacientes que no la recibieron inicialmente comienzan con diversas terapias de rescate que tienen mayores efectos adversos, y con ello un mayor impacto en la calidad de vida¹⁷.

La RTA está indicada en los pacientes pT2 con MQP, sin embargo debemos individualizar cada caso según sus factores de riesgo²². Leibovich et al observaron que los pacientes con pT2 y márgenes positivos que eran manejados con RTA presentaban una tasa del 88% sin RB, comparados con los que se mantenían sólo en vigilancia, en quienes se encontró una tasa del 59% sin RB ($p < 0,05$)²³.

El SG ≥ 8 en los pacientes con CaP órgano confinado (pT2) y MQP aumenta de forma significativa la probabilidad de RB. Estos pacientes serían los que más se beneficiarían de una RTA, mientras que en el 50% de los pacientes con MQP y SG ≤ 7 la RTA se podría considerar como un sobretratamiento; además, será posible su rescate con radioterapia en el supuesto de que presenten una RB.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2010;60:277-300.
- Thompson I, Tangen C, Paradelo J, Scott L, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant Radiotherapy for Pathologically Advanced Prostate Cancer. *JAMA.* 2006;296:2329-35.
- Trock B, Han M, Freedland S, Humphreys E, DeWeese T, Partin A, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA.* 2008;299:2760-9.
- Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2003;169:517-23.
- Budäus L, Isbarn H, Eichelberg C, Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, et al. Biochemical recurrence after radical prostatectomy: multiplicative interaction between surgical margin status and pathological stage. *J Urol.* 2010;184:1341-6.
- Wright JL, Dalkin BL, True LD, Ellis WJ, Stanford JL, Lange PH, et al. Positive surgical margins at radical prostatectomy predict prostate cancer specific mortality. *J Urol.* 2010;183:2213-8.
- Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast TH, Matveev V, Mason MD, et al. Guidelines on Prostate Cancer. 2010. Disponible en: <http://www.uroweb.org/professional-resources/guidelines/>.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. V.3.2010. Disponible en: www.nccn.org.
- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280:969-74.
- Raldow A, Hamstra DA, Kim SN, Yu JB. Adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy: Evidence and analysis. *Cancer Treat Rev.* 2010. En prensa.
- Boorjian S, Karnes J, Crispen P, Carlson R, Rangel L, Bergstralh E, et al. The impact of positive surgical margins on mortality following radical prostatectomy. *J Urol.* 2009;181 Suppl4:169S.
- Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, Kattan MW, Butler EB, Teh BS, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA.* 2004;291:1325-32.
- Macdonald OK, Lee RJ, Snow G, Lee CM, Tward JD, Middleton AW, et al. Prostate-specific antigen control with low-dose adjuvant radiotherapy for high-risk prostate cancer. *Urology.* 2007;69:295-9.
- Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet.* 2005;366:572-8.
- Vargas C, Kestin LL, Weed DW, Krauss D, Vicini FA, Martínez AA. Improved biochemical outcome with adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer with poor pathologic features. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61:714-24.
- Vicini FA, Ziaja EL, Kestin LL, Brabbins DS, Stromberg JS, González JA, et al. Treatment outcome with adjuvant and salvage irradiation after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology.* 1999;54:111-7.
- Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Scott M, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol.* 2009;181:956-62.
- Katz MS, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, Fuks Z, Hummer A, Leibel SA. Predictors of biochemical outcome with salvage conformal radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:483-9.
- Morgan SC, Waldron TS, Eapen L, Mayhew LA, Winquist E, Lukka H. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for pathologic T3 or margin-positive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2008;88:1-9.
- Choo R, Hruby G, Hong J, Hong E, DeBoer G, Danjoux C, et al. Positive resection margin and/or pathologic T3 adenocarcinoma of prostate with undetectable postoperative prostate-specific antigen after radical prostatectomy: to irradiate or not? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52:674-80.
- Ravery V, Lamotte F, Hennequin CH, Toubanc M, Boccon-Gibod L, Hermieu JF, et al. Adjuvant radiation therapy for recurrent PSA after radical prostatectomy in T1-T2 prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases.* 1998;1:321-5.
- Bottke D, Wiegel T. Adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy: Indications, results, and side effects. *Urol Int.* 2007;78:193-7.
- Leibovich BC, Ungen DE, Patterson DE, Pisanky TM, Alexander EE, Blute ML, et al. Benefit of adjuvant radiation therapy for localized prostate cancer with a positive surgical margin. *J Urol.* 2000;163:1189-90.