



# ACTAS UROLÓGICAS ESPAÑOLAS

www.elsevier.es/actasuro



## Original - Cáncer de próstata

# Influencia de la demora quirúrgica en los hallazgos patológicos y el pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata

Andrés Rodríguez Alonso<sup>a,\*</sup>, Alfonso González Blanco<sup>a</sup>, Salvador Pita Fernández<sup>b</sup>, Sonia Pértega Díaz<sup>b</sup>, Carlos Bonelli Martín<sup>a</sup> y Miguel A. Cuerpo Pérez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Urología, Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol, La Coruña, España

<sup>b</sup>Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Hospital Juan Canalejo, La Coruña, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de marzo de 2009

Aceptado el 15 de junio de 2009

Palabras clave:

Cáncer de próstata

Prostatectomía radical

Pronóstico

Recidiva

Demora terapéutica

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si la demora entre la biopsia de próstata y la prostatectomía radical (PR) influye en los hallazgos patológicos y en el pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata.

**Material y métodos:** Pacientes (n = 232) sometidos a PR, con al menos dos determinaciones postoperatorias de PSA. Diseño: estudio observacional de cohorte retrospectivo.

**Período:** 2000-2007. **Análisis estadístico:** se analizó la demora como variable continua, o bien categorizándola en función de la mediana (6 meses). Análisis de regresión logística multivariable para definir variables en relación con enfermedad extracapsular. Estudio de supervivencia libre de recidiva bioquímica (SLRB) con metodología Kaplan-Meier y análisis multivariable de regresión de Cox.

**Resultados:** Las diferencias entre los grupos de demora menor o mayor de 6 meses sólo fueron significativas respecto a la edad (p = 0,041); se consideró que ambos grupos eran comparables. El seguimiento medio no fue significativamente diferente entre ambos grupos (p = 0,112). La probabilidad de enfermedad extracapsular se modificó significativamente según PSA, índice de Gleason de la biopsia y el porcentaje de cilindros positivos, sin relación con la demora en el análisis multivariable. Se detectó recidiva bioquímica en 39 (16,81%) casos. La SLRB en el grupo de demora ≤ 6 meses fue del 86,1, el 78,4, el 78,4 y el 78,4%, al cabo de 1, 2, 5 y 7 años, mientras que en el grupo con demora > 6 meses, la SLRB fue del 88,9, el 82,8, el 77,4 y el 77,4%, al cabo de 1, 2, 5 y 7 años (p = 0,632). En el análisis multivariable la demora no se asoció a SLRB, sólo el porcentaje de cilindros positivos predecía de forma independiente la SLRB. En pacientes con cáncer de próstata de alto grado, el porcentaje de cilindros positivos fue la única variable independiente en la predicción de enfermedad extracapsular y SLRB. La demora no se asoció con enfermedad extracapsular ni con SLRB en este grupo de pacientes.

**Conclusiones:** La demora quirúrgica razonable no produce un impacto negativo significativo en los hallazgos patológicos de la pieza de PR ni en la SLRB de los pacientes con cáncer de próstata localizado.

© 2009 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: arodri68@gmail.com (A. Rodríguez Alonso).

0210-4806/\$ - see front matter © 2009 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Impact of surgical delay on pathological findings and prognosis of patients with prostate cancer

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Prostate cancer  
Radical prostatectomy  
Prognosis  
Recurrence  
Treatment delay

**Purpose:** To determine if a delay between prostate biopsy (PB) and radical prostatectomy (RP) has an impact on pathological findings and prognosis of prostate cancer patients (PCa).

**Material and methods:** Patients ( $n = 232$ ) who underwent RP, with at least two postoperative PSA readings. Design: retrospective observational cohort study. Period: May 2000 – March 2007. Delay was defined as time in months between PB and RP. Statistical analysis: delay was analysed as a continuous variable or else categorised according to the median (6 months). A multivariate logistic regression analysis was performed to define variables associated with extracapsular disease. Biochemical recurrence-free survival (BRFS) was studied using the Kaplan-Meier method and multivariate Cox proportional hazards analysis.

**Results:** Differences between delay groups  $\leq$  and  $> 6$  months were significant only with regards to age ( $p = 0.041$ ), considering both groups as comparable. Differences between groups related to pathological variables were not observed in any case. Mean follow-up was not significantly different between both groups ( $p = 0.112$ ). The probability of extracapsular disease varied significantly depending on PSA, biopsy Gleason score and the percentage of positive cores, while multivariate analysis found no relationship with delay. Biochemical relapse was detected in 39 cases (16.81%). BRFS in delay  $\leq 6$  months group was 86.1%, 78.4%, 78.4% and 78.4% at 1, 2, 5 and 7 years, while BRFS in delay  $> 6$  months group was 88.9%, 82.8%, 77.4%, 77.4% and 77.4% at 1, 2, 5 and 7 years ( $p = 0.632$ ). Delay was not associated with BRFS in multivariate analysis; only the percentage of positive cores independently predicted BRFS. In patients with high-grade PCa, percentage of positive cores was the only independent variable to predict extracapsular disease and BRFS. Delay was not associated with extracapsular disease or BRFS.

**Conclusions:** Reasonable surgical delay does not cause a significant negative impact on pathological findings of RP specimens, nor in the BRFS of patients with localized PCa.

© 2009 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El diagnóstico de cáncer de próstata (CaP) se realiza habitualmente mediante biopsia transrectal ecodirigida. Tras la realización de una biopsia de próstata (BP) y el eventual diagnóstico de CaP, se considera conveniente esperar un plazo de 6-8 semanas antes de realizar una prostatectomía radical (PR) para que los cambios inflamatorios secundarios a las punciones prostáticas hayan remitido. Se acepta de forma general que, de este modo, resulta más sencillo encontrar los planos de disección adecuados, lo que permite que la cirugía sea más depurada y reduce la posibilidad de complicaciones.

El tratamiento quirúrgico con intención curativa del CaP está condicionado, en la mayoría de los pacientes, por las listas de espera del Sistema Sanitario Público Español, que no puede absorber con celeridad la demanda de tratamiento de un proceso tan prevalente como el CaP. En otras ocasiones, el retraso en la cirugía se debe a que los pacientes solicitan una segunda opinión sobre el tratamiento de su enfermedad, aunque esta causa de demora es probablemente menos frecuente en España que en otros países, como Estados Unidos.

La PR es un procedimiento de eficacia contrastada en el tratamiento del CaP clínicamente localizado, que ofrece un

excelente control a largo plazo, con una supervivencia libre de recidiva bioquímica (SLRB) del 70-84% a los 5 años y del 50-75% a los 10 años<sup>1-3</sup>.

La demora en la realización de una PR potencialmente podría relacionarse con un empeoramiento pronóstico como consecuencia de la inevitable evolución del CaP durante el tiempo entre su diagnóstico y el tratamiento. La influencia pronóstica de un retraso terapéutico razonable y la definición de un intervalo de tiempo “seguro”, durante el cual el paciente puede esperar sin consecuencias para su pronóstico, son cuestiones para las que no disponemos en la actualidad de respuestas definitivas.

En nuestro estudio, realizado en pacientes del Sistema Sanitario Público, se analizan las consecuencias de la demora en el tratamiento quirúrgico del CaP, en los hallazgos histopatológicos de la pieza de PR y en la SLRB.

## Material y métodos

Se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectivo, que analizaba a 265 pacientes con CaP clínicamente localizado, a los que se practicó PR en el Servicio de Urología del

**Tabla 1 – Comparación de variables clínicas entre pacientes con demora ≤ 6 y > 6 meses**

Variable	Demora ≤ 6 meses		Demora > 6 meses		p
	Media ± DT	Mediana	Media ± DT	Mediana	
Edad	64,40 ± 5,85	65	65,88 ± 5,76	66,5	0,041 <sup>a</sup>
IMC	28,57 ± 3,14	28,07	28,87 ± 3,37	28,73	0,363 <sup>b</sup>
Volumen prostático	45,24 ± 24,04	38,6	46,24 ± 22,27	41,6	0,396 <sup>a</sup>
PSA	8,17 ± 3,99	7,72	8,58 ± 4,52	7,04	0,939 <sup>a</sup>
Porcentaje de PSA l/t	13,81 ± 6,23	12,91	15,15 ± 7,60	13,95	0,212 <sup>b</sup>
PSA densidad	0,21 ± 0,15	0,16	0,22 ± 0,15	0,17	0,759 <sup>a</sup>
Porcentaje de cilindros positivos	31,59 ± 23	20	33,37 ± 23,93	30	0,485 <sup>a</sup>
Gleason score biopsia	5,64 ± 1,17	6	5,76 ± 1,17	6	0,123 <sup>a</sup>
Gleason primario biopsia	2,8 ± 0,66	3	2,94 ± 0,66	3	0,08 <sup>a</sup>
Seguimiento medio	38,62 ± 20,26	35,73	32,45 ± 22,84	28,45	0,112 <sup>a</sup>
	OR		IC del 95%		
Categoría T (T2 frente a T1)	1,19		0,67-2,11		0,534 <sup>c</sup>
Grupo con riesgo (3 frente a 1-2)	2,06		0,58-7,36		0,252 <sup>c</sup>

DT: desviación típica; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; OR: odds ratio.

<sup>a</sup>Prueba de la U de Mann-Whitney.

<sup>b</sup>Prueba de la t de Student.

<sup>c</sup>Prueba de la  $\chi^2$ .

Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol, La Coruña, entre mayo de 2000 y marzo de 2007.

Se seleccionó un grupo de 232 pacientes en los que se disponía de al menos dos determinaciones postoperatorias de PSA. Con estos 232 pacientes se realizó el análisis de los resultados.

Ningún paciente recibió hormonoterapia neoadyuvante ni ningún tipo de tratamiento adyuvante inmediato con radioterapia u hormonoterapia.

Todos los pacientes fueron diagnosticados de CaP mediante BP ecodirigida transrectal, de 6 cilindros hasta diciembre de 2001, y de 10 cilindros a partir de entonces. Se realizó BP de saturación de 24 cilindros, tomando 20 muestras periféricas y 4 transicionales anteriores, siguiendo un esquema e indicación previamente publicados<sup>4</sup>.

Se realizó PR retropúbica en 178 (67,17%) casos y laparoscópica en 87 (32,83%).

Se definió demora quirúrgica como el tiempo, en meses, transcurrido entre la fecha de la BP y la de la PR. Se estudió la demora quirúrgica como una variable continua; en algunas ocasiones se categorizó en dos grupos, en función de la mediana, por razones de análisis estadístico.

La demora en la intervención quirúrgica coincidió, en la inmensa mayoría de los casos, con el tiempo de permanencia en la lista de espera quirúrgica. Sólo en 3 pacientes, se produjo una demora adicional por la solicitud de una segunda opinión en otro centro.

Para determinar si la demora quirúrgica puede afectar a la evolución de los pacientes de peor pronóstico, se seleccionó a los pacientes con un índice Gleason de la biopsia  $\geq 7$  ( $n = 72$ ), definidos como pacientes con alto riesgo.

#### Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables del estudio. Las variables cuantitativas fueron expresadas como

media ± desviación típica y/o mediana, y las cualitativas, como valor absoluto y porcentaje, con su intervalo de confianza (IC) del 95%. La variable demora quirúrgica se estudió de forma continua o bien categorizada en dos grupos en función de la mediana ( $\leq 6$  meses y  $> 6$  meses) para aumentar el poder estadístico discriminador. Las diferencias clínicas preoperatorias e histopatológicas postoperatorias entre los grupos con demora  $\leq 6$  o  $> 6$  meses, así como las diferencias entre los grupos, en función de la existencia de enfermedad extracapsular y recidiva bioquímica, se analizaron mediante la prueba de la  $\chi^2$  en el caso de variables cualitativas y con las pruebas de la t de Student y la U de Mann-Whitney, las variables cuantitativas, según procediese. Se realizó análisis multivariable de regresión logística, para identificar variables asociadas a enfermedad extracapsular, y estudio de SLRB mediante metodología de Kaplan-Meier y análisis multivariable de regresión de Cox. Se consideró como significativo un valor de  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 13.0 para Windows.

#### Resultados

Se categorizó a los pacientes en dos grupos de demora quirúrgica empleando el valor de la mediana (6 meses). Se estudiaron las diferencias entre el grupo de pacientes con demora  $> 6$  meses ( $n = 130$ ) y el grupo con demora  $\leq 6$  meses ( $n = 102$ ), en relación con las variables preoperatorias, para comprobar si ambos grupos eran comparables entre sí. Se observaron diferencias significativas en cuanto a la edad, que era significativamente mayor en el grupo con demora  $> 6$  meses ( $p = 0,041$ ). El resto de las variables preoperatorias analizadas no fueron estadísticamente diferentes entre los dos grupos de demora (tabla 1).

La media de seguimiento de los pacientes con una demora  $\leq 6$  meses fue  $38,62 \pm 20,26$  (mediana, 35,73) meses, mien-

**Tabla 2 – Comparación de variables patológicas entre pacientes con demora ≤ 6 y > 6 meses**

Variable	Demora ≤ 6 meses, mediana	Demora > 6 meses, mediana	p
Gleason score pieza	6	7	0,214 <sup>a</sup>
Gleason primario pieza	3	3	0,148 <sup>a</sup>
	OR	IC del 95%	
Categoría pT	–	–	0,143 <sup>b</sup>
Categoría pN	0,87	0,08-9	0,914 <sup>b</sup>
Extensión extracapsular	0,69	0,36-1,32	0,268 <sup>b</sup>
Concordancia Gleason, biopsia/pieza	1,24	0,71-2,15	0,442 <sup>b</sup>
Supragraduación pieza	0,69	0,40-1,21	0,204 <sup>b</sup>
Márgenes quirúrgicos	1,14	0,59-2,21	0,692 <sup>b</sup>

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

<sup>a</sup>Prueba de la U de Mann-Whitney.<sup>b</sup>Prueba de la  $\chi^2$ .**Tabla 3 – Diferencias observadas en relación con la existencia de enfermedad extracapsular**

Variable	Organoconfinación		Enfermedad extracapsular		p
	Media ± DT	Mediana	Media ± DT	Mediana	
Edad	65,40 ± 5,99	66	65,84 ± 5,12	65,5	0,787 <sup>a</sup>
IMC	28,95 ± 3,26	28,72	28,19 ± 3,39	27,78	0,158 <sup>b</sup>
Volumen prostático	47,14 ± 23,43	41,70	41,35 ± 18,89	37	0,152 <sup>a</sup>
PSA	8,60 ± 4,56	7,3	7,94 ± 3,53	7,02	0,702 <sup>a</sup>
Porcentaje de PSA l/t	14,89 ± 7,32	13,3	13,80 ± 6,70	13,92	0,415 <sup>b</sup>
PSA densidad	0,21 ± 0,15	0,16	0,23 ± 0,15	0,18	0,399 <sup>a</sup>
Porcentaje de cilindros positivos	29,60 ± 21,11	20	46,70 ± 28,85	40	< 0,001 <sup>a</sup>
Gleason score biopsia	5,69 ± 1,16	6	6,09 ± 1,23	6	0,01 <sup>a</sup>
Gleason primario biopsia	2,86 ± 0,65	3	3,05 ± 0,70	3	0,044 <sup>a</sup>
Demora quirúrgica	6,31 ± 3,67	6,12	6,18 ± 3,55	6,1	0,152 <sup>a</sup>
	OR		IC del 95%		
Categoría T (T2 frente a T1)	1,18		0,73-2,58		0,312 <sup>c</sup>
Grupo con riesgo (3 frente a 1-2)	0,82		0,22-2,45		0,762 <sup>c</sup>

DT: desviación típica; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; OR: odds ratio.

<sup>a</sup>Prueba de la U de Mann-Whitney.<sup>b</sup>Prueba de la t de Student.<sup>c</sup>Prueba de la  $\chi^2$ .

tras que en los pacientes con demora > 6 meses, la media de seguimiento fue 32,45 ± 22,84 (mediana, 28,45) meses (p = 0,112).

Las características patológicas de la pieza de PR no difirieron significativamente entre los pacientes con demora > o ≤ 6 meses, como se refleja en la tabla 2.

Se definió recidiva bioquímica como una elevación postoperatoria de PSA > 0,2 ng/ml, confirmada con una segunda determinación con igual resultado, de acuerdo con las guías vigentes de la EAU<sup>5</sup>. Se detectó recidiva bioquímica en 39 de los 232 casos analizados (16,81%).

#### **Influencia de la demora quirúrgica en la probabilidad de enfermedad extracapsular**

Las variables en relación con la enfermedad extracapsular se muestran en la tabla 3.

Se realizó un análisis multivariable de regresión logística (tabla 4), controlado por las variables edad, categoría T,

PSA, densidad de PSA, Gleason de la biopsia, porcentaje de cilindros positivos y demora quirúrgica (variable continua); se observó que las variables con capacidad para predecir de forma independiente la existencia de enfermedad extracapsular eran PSA (p = 0,043), Gleason de la biopsia (p = 0,044) y porcentaje de cilindros positivos (p < 0,001).

No se observaron diferencias significativas en la demora quirúrgica entre los casos sin supragraduación de la pieza quirúrgica (7,33 ± 3,22 meses) y los casos supragraduados (7,32 ± 4,25 meses) (p = 0,682).

#### **Influencia de la demora quirúrgica en la SLRB**

La SLRB en la muestra completa de pacientes, al cabo de 1, 2, 5 y 7 años, fue del 88,2, el 81,4, el 77,1 y el 77,1%, respectivamente.

La SLRB en los pacientes con una demora quirúrgica ≤ 6 meses fue del 86,1, el 78,4, el 78,4 y el 78,4%, al cabo de 1, 2, 5 y 7 años, respectivamente. En los pacientes con una demora

**Tabla 4 – Modelo multivariable de regresión logística para predecir enfermedad extracapsular**

Variable	OR	IC del 95%	p
Edad	1,01	0,95-1,08	0,585
Categoría T (T2a-b frente a T1)	0,75	0,34-1,61	0,463
PSA	0,87	0,76-0,99	0,043
PSA densidad	3,90	0,18-46,47	0,313
Gleason-biopsia (> 7 frente a ≤7)	2,17	1,02-4,62	0,044
Porcentaje de cilindros positivos	1,03	1,01-1,04	< 0,001
Demora quirúrgica (meses)	0,96	0,86-1,07	0,525

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

**Tabla 5 – Diferencias observadas en relación con la recidiva bioquímica**

Variable	Sin recidiva		Con recidiva		p
	Media ± DT	Mediana	Media ± DT	Mediana	
Edad	64,99 ± 5,98	66	66,56 ± 4,61	67	0,19 <sup>a</sup>
IMC	28,71 ± 3,40	28,58	28,99 ± 3,28	29,01	0,647 <sup>b</sup>
Volumen prostático	46,20 ± 22,86	41,4	41,08 ± 20,28	35,05	0,164 <sup>a</sup>
PSA	8,10 ± 4,20	7,04	10,30 ± 4,90	9,93	0,001 <sup>a</sup>
Porcentaje de PSA l/t	15,29 ± 7,32	14,05	12,65 ± 6,71	11,6	0,07 <sup>b</sup>
PSA densidad	0,21 ± 0,14	0,16	0,29 ± 0,17	0,24	0,002 <sup>a</sup>
Porcentaje de cilindros positivos	31,46 ± 22,09	20,83	46,01 ± 27,73	40	0,003 <sup>a</sup>
Gleason score biopsia	5,69 ± 1,16	6	5,94 ± 1,23	6	0,195 <sup>a</sup>
Gleason primario biopsia	2,84 ± 0,64	3	3,05 ± 0,75	3	0,060 <sup>a</sup>
Demora quirúrgica	6,36 ± 3,73	6,14	6,16 ± 3,64	6,12	0,413 <sup>a</sup>
	OR		IC del 95%		
Categoría T (T2 frente a T1)	1,21		0,59-2,45		0,594 <sup>c</sup>
Grupo con riesgo (3 frente a 1-2)	2,08		0,61-7		0,228 <sup>c</sup>

DT: desviación típica; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; OR: odds ratio.

<sup>a</sup>Prueba de la U de Mann-Whitney.<sup>b</sup>Prueba de la t de Student.<sup>c</sup>Prueba de la  $\chi^2$ .

quirúrgica > 6 meses, la SLRB fue del 88,9, el 82,8, el 77,4 y el 77,4%, al cabo de 1, 2, 5 y 7 años, respectivamente. Las diferencias en SLRB entre ambos grupos de demora no fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,632$ ) (fig. 1).

En la tabla 5 se muestra la relación entre diversas variables y la SLRB.

Se desarrolló un modelo multivariable de regresión de Cox, para predecir SLRB (tabla 6), ajustando por edad, categoría T, PSA, densidad de PSA, Gleason de la biopsia, porcentaje de cilindros positivos y demora quirúrgica (variable continua). Se observó que la única variable con capacidad para predecir de forma independiente la SLRB era el porcentaje de cilindros positivos ( $p = 0,02$ ).

#### **Influencia de la demora quirúrgica en el pronóstico de los pacientes con alto riesgo**

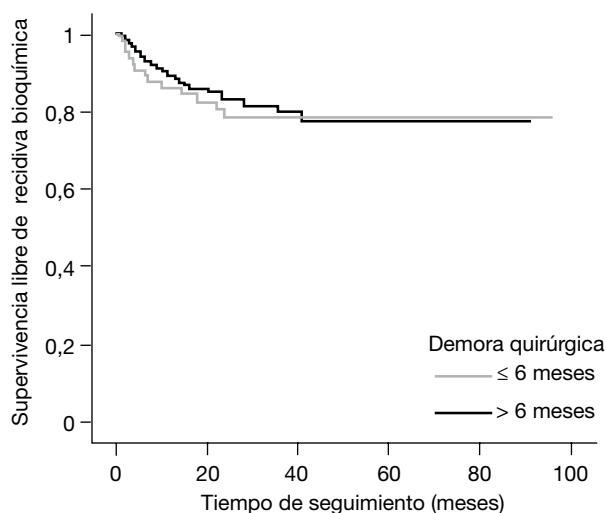
En el grupo de pacientes con alto riesgo ( $n = 72$ ), no se observaron diferencias significativas, en cuanto a SLRB, entre los casos con una demora quirúrgica > 6 o ≤ 6 meses en el análisis de Kaplan-Meier ( $p = 0,805$ ).

Se realizó un análisis multivariable de regresión de Cox en este subgrupo de pacientes (tabla 7) que demostró que no había asociación entre la demora quirúrgica y la SLRB ( $p = 0,88$ ) cuando se ajustaba por edad, categoría T, PSA, porcentaje de cilindros positivos y demora quirúrgica. Sólo el porcentaje de cilindros tiene relación con la SLRB en este análisis ( $p = 0,019$ ).

La demora quirúrgica tampoco influyó en la probabilidad de enfermedad extracapsular, según se observa en el análisis multivariable, ajustando por edad, PSA, categoría T, porcentaje de cilindros positivos y demora quirúrgica. En este análisis, sólo el porcentaje de cilindros positivos se asoció a la presencia de enfermedad extracapsular (odds ratio (OR) = 1,02; IC del 95%, 1,00-1,04;  $p = 0,027$ ).

## **Discusión**

El tratamiento quirúrgico de los pacientes con cáncer se ve retrasado, en muchas ocasiones, como consecuencia de la capacidad limitada de las prestaciones del Sistema Sanitario



**Figura 1 - Supervivencia libre de recidiva bioquímica en función de la demora quirúrgica ≤ 6 o > 6 meses (log rank = 0,23; p = 0,632).**

Público, que supone la permanencia en una lista de espera durante un tiempo, con frecuencia mayor de lo deseable.

La repercusión de la demora terapéutica en el pronóstico del cáncer se ha analizado en pacientes con tumores en diversas localizaciones, y se ha observado que dicha demora influye en el pronóstico del cáncer de cabeza y cuello y el de pulmón<sup>6,7</sup>, pero parece no tener efecto en el pronóstico del cáncer de mama y el de colon<sup>8,9</sup>.

Igualmente, se ha analizado la influencia de la demora en el tratamiento del CaP en diversos estudios, en pacientes tratados tanto con radioterapia externa<sup>10</sup> como con PR<sup>11,12</sup>,

con unos resultados heterogéneos, aunque en la mayoría de los casos la demora terapéutica no se relaciona con unos peores resultados pronósticos.

La PR permite reducir la mortalidad general de los pacientes con CaP en un 59% a los 15 años, con una mediana de incremento en la supervivencia de 8,6 años, con respecto al tratamiento basado en observación<sup>13</sup>. La tasa de mortalidad específica por cáncer es un 63% menor en los pacientes tratados mediante PR<sup>13</sup>.

En el ensayo clínico escandinavo en pacientes con CaP clínicamente localizado, en el que se comparaba observación y PR, con una media de seguimiento de 8,2 años, se observó que el riesgo relativo a 10 años de mortalidad específica por cáncer, desarrollo de metástasis, progresión local y mortalidad general, era 0,56, 0,6, 0,33 y 0,74, respectivamente, a favor de la PR. Esto se traduce en una reducción del riesgo absoluto a 10 años de mortalidad específica por cáncer, desarrollo de metástasis, progresión local y mortalidad general del 5,3, el 10,2, el 25,1 y el 5%, respectivamente<sup>14</sup>.

Graefen et al<sup>12</sup> evaluaron las consecuencias de la demora quirúrgica en la SLRB de una cohorte de 795 pacientes a los que se practicó PR, y comprobaron que la demora quirúrgica no guardaba relación con la SLRB en el análisis univariable ni en el multivariable. Los autores observaron que, de forma paradójica, los pacientes con mayor demora presentaban una mayor SLRB, hecho que atribuyeron a un intencionado tratamiento precoz de los pacientes con CaP más agresivo. Esta diferencia desaparecía cuando se controlaba por este sesgo en un análisis multivariable.

Blanco Díez et al<sup>15</sup> no encontraron diferencias significativas en la probabilidad de recidiva bioquímica precoz cuando dividieron una serie de 310 PR en dos grupos en función de la demora quirúrgica, adoptando 90 días como punto de corte

**Tabla 6 – Modelo multivariable de regresión de Cox para predecir la supervivencia libre de recidiva bioquímica**

Variable	RR	IC del 95%	p
Edad	1,05	0,98-1,13	0,121
Categoría T (T2a-b frente a T1)	0,87	0,40-1,86	0,726
PSA	1,01	0,93-1,10	0,755
PSA densidad	3,28	0,27-39,34	0,348
Gleason-biopsia (> 7 frente a ≤ 7)	2,78	0,83-9,30	0,096
Porcentaje de cilindros positivos	1,01	1-1,03	0,02
Demora quirúrgica (meses)	0,97	0,88-1,06	0,582

IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

**Tabla 7 – Modelo multivariable de regresión de Cox para predecir supervivencia libre de recidiva bioquímica en pacientes con alto grado**

Variable	RR	IC del 95%	p
Edad	1,04	0,91-1,20	0,497
Categoría T (T2a-b frente a T1)	0,74	0,23-2,43	0,632
PSA	1,01	0,87-1,09	0,718
Porcentaje de cilindros positivos	1,02	1-1,05	0,019
Demora quirúrgica (meses)	1,01	0,82-1,24	0,88

para el análisis. Los autores, en un análisis multivariable de regresión logística ajustado por PSA, categoría pT, Gleason de la biopsia, Gleason de la pieza y demora quirúrgica, observaron que las variables con capacidad para predecir recidiva bioquímica de forma independiente eran la cifra de PSA y la categoría pT, sin relación entre demora y recidiva bioquímica precoz.

Lee et al<sup>16</sup>, en una muestra de 169 pacientes tratados mediante PR, no observaron diferencias significativas en recidiva bioquímica precoz ni en otras variables intraoperatorias y postoperatorias, en relación con el tiempo transcurrido entre BP y PR.

Vickers et al<sup>17</sup> analizaron, en una serie de 3.149 pacientes sometidos a PR, el impacto de la demora quirúrgica en estos pacientes, clasificados en dos grupos (< 6 meses y > 6 meses). Los autores no observaron diferencias entre los dos grupos analizados en cuanto a recidiva bioquímica. Por otra parte, la OR de recidiva bioquímica de cada mes de demora adicional fue 1,04, 1,07, 1,08 y 1,02, al cabo de 3, 5, 8 y 10 años, respectivamente (p no significativa en ningún caso).

Boorjian et al<sup>18</sup>, analizando la misma serie de 3.149 pacientes utilizada por Vickers et al, observaron que la SLRB se relacionaba, en el análisis multivariable, con el estadio clínico, PSA, Gleason y año de realización de biopsia, pero el intervalo entre biopsia y PR no se asociaba a la recidiva bioquímica.

En el estudio realizado por Khan et al<sup>11</sup>, se evaluó a 926 pacientes, a quienes se practicó PR, para determinar la influencia de la demora quirúrgica en el pronóstico. Los autores no observaron diferencias en la SLRB al estratificar a los pacientes en grupos de demora < 60 días, 61-90 días, 91-120 días y 121-150 días. Se constató, asimismo, en ese estudio, que la SLRB de los pacientes con una demora > 150 días era significativamente mayor que la de los otros grupos, pero estas diferencias desaparecían al ajustar por categoría T, PSA y Gleason, esto puso de manifiesto que, probablemente, estas diferencias se debían a la realización más precoz de la cirugía en los pacientes que presentaban factores pronósticos clínicos más desfavorables.

Estudios similares a los anteriores llevaron a cabo Shibata et al<sup>19</sup>, en una cohorte de 151 pacientes, y Moul et al<sup>20</sup>, que analizaron una serie de 3.324 PR; en ambos casos comprobaron que no había relación entre demora quirúrgica y recidiva bioquímica.

Resultados diferentes obtuvieron Nam et al<sup>21</sup>, quienes analizaron a 645 pacientes tratados con PR y observaron que la SLRB a los 10 años era significativamente superior cuando la demora era inferior a 3 meses (74,6%) que cuando esta era mayor de 3 meses (61,3%).

Éste es uno de los pocos trabajos en los que la demora quirúrgica influye de forma independiente en el pronóstico de los pacientes tratados mediante PR. Resulta difícil explicar por qué estos autores obtienen resultados diferentes de los del resto de los estudios, aunque es posible que el intervalo previo a la cirugía mayor de 2 años, en algunos pacientes de ese estudio, pueda influir en los resultados.

Asimismo, algunos de los aspectos metodológicos de este estudio pudieron influir decisivamente en los resultados expuestos, ya que se inició el seguimiento un año después

del diagnóstico, independientemente de cuándo se hubiese realizado la PR, y se desestimó a los pacientes cuya recidiva tuvo lugar antes de un año tras el diagnóstico. Con este planteamiento, cuanto menor sea la demora quirúrgica, más largo es el periodo que tiene el paciente para desarrollar recidiva durante el primer año y, por lo tanto, mayor la probabilidad de ser excluidos del estudio. Pensamos que esta cuestión puede influir decisivamente en los resultados.

En nuestro estudio, se observa que la demora quirúrgica no influye significativamente en los hallazgos histopatológicos ni en la probabilidad de supragraduación de la pieza quirúrgica. Cuando se ajusta en un modelo multivariable en función de la edad, categoría T, PSA, densidad de PSA, Gleason de la biopsia, porcentaje de cilindros positivos y demora quirúrgica, sólo la cifra de PSA, el Gleason y el porcentaje de cilindros positivos predicen de forma independiente la enfermedad extracapsular, sin relación entre demora quirúrgica y enfermedad extracapsular.

Observamos, asimismo, que la SLRB de los pacientes con una demora ≤ 6 meses es del 86,1, el 78,4 y el 78,4%, al cabo de 1, 5 y 7 años, respectivamente, y la SLRB de los pacientes con demora > 6 meses es del 88,9, el 77,4 y el 77,4%, respectivamente. Las diferencias entre ambos grupos de demora no son significativas (p = 0,632).

La demora quirúrgica tampoco se muestra como una variable independiente de recidiva bioquímica en el análisis multivariable, que se realizó ajustando por edad, categoría T, PSA, densidad de PSA, Gleason de la biopsia, porcentaje de cilindros positivos y demora quirúrgica. Sólo el porcentaje de cilindros positivos se asocia de forma independiente a la SLRB.

Nuestros resultados coinciden, por lo tanto, con los obtenidos por la mayoría de los autores, que no encuentran relación entre la demora quirúrgica y la SLRB tras PR<sup>11,12,15,17,18</sup>.

El retraso en el tratamiento puede afectar de manera diferente a los pacientes en función del riesgo de su CaP. Así, los pacientes considerados con alto riesgo de progresión, por su PSA, Gleason o categoría T, podrían parecer *a priori* perjudicados en sus expectativas pronósticas por un retraso en el tratamiento. En un intento de definir un perfil de paciente para el que la demora quirúrgica puede tener un mayor impacto negativo, analizamos un subgrupo de 72 pacientes con enfermedad de alto grado (Gleason de la biopsia ≥ 7), y observamos que la SLRB a los 5 años es del 75 y el 68,4%, en los grupos de demora ≤ 6 y > 6 meses, respectivamente. Mediante un análisis multivariable ajustado por edad, categoría T, PSA, porcentaje de cilindros positivos y demora quirúrgica, se pone de manifiesto que la demora quirúrgica no guarda relación con la SLRB. Tan sólo el porcentaje de cilindros positivos predice de forma independiente la SLRB en este subgrupo de pacientes con CaP de alto grado (p = 0,019).

Nuestros resultados en pacientes con afección de alto grado son similares a los recogidos en otros estudios, aunque los criterios adoptados para definir este grupo de pacientes no son homogéneos. Los estudios de Boorjian et al<sup>18</sup> y Vickers et al<sup>17</sup> observan, al igual que el nuestro, que la demora quirúrgica no afecta especialmente a la SLRB de los pacientes con CaP de alto riesgo. Algunos de los trabajos revisados muestran incluso una SLRB significativamente superior en



pacientes con mayor demora quirúrgica, en el análisis univariable<sup>11,12</sup>. Este hallazgo es, probablemente, un artefacto producido por la tendencia a realizar un tratamiento quirúrgico con más celeridad en los pacientes con factores clínicos más desfavorables, ya que al ajustar por otras variables clínicas en un análisis multivariable la demora quirúrgica pierde su asociación con la SLRB.

Algunos de los datos que podrían servir para identificar una progresión de la enfermedad, que haya podido tener lugar entre la fecha de la biopsia y la fecha de la PR, serían la diferencia entre el PSA previo a la biopsia y el previo a la PR y la diferencia entre el Gleason de la biopsia y el Gleason de la pieza.

La variación en la cifra de PSA no es un parámetro cuantificado de forma ordinaria, ya que habitualmente no se dispone de PSA inmediatamente anterior a PR. Algunos estudios observaron un incremento significativo de la cifra de PSA previo a la PR, con respecto al PSA determinado antes de la biopsia<sup>19</sup>; sin embargo, esta elevación no se correlacionaba con el tiempo transcurrido entre BP y PR. Además, la elevación de PSA previo a la PR, no está necesariamente relacionada con la progresión de la enfermedad, ya que el PSA sufre oscilaciones fisiológicas y después de una BP se produce una serie de cambios histológicos, fundamentalmente inflamatorios, que pueden elevar transitoriamente el PSA.

La elevación del Gleason de la pieza de PR, con respecto al de la biopsia, tampoco tiene por qué significar una progresión de la enfermedad, ya que esta supragraduación es un hallazgo frecuente en muchas series de PR y no guarda relación con el tiempo transcurrido entre biopsia y cirugía<sup>19</sup>. Asimismo, se estima que la supragraduación de la pieza quirúrgica es, probablemente, la consecuencia de un error de muestreo en la biopsia, o bien de la variabilidad intraobservador e interobservador, más que de una verdadera progresión del Gleason<sup>19,22</sup>.

Se observa en nuestro estudio y en la mayoría de los estudios analizados, que la demora quirúrgica no afecta al pronóstico del CaP, sino que son las características clínicas y patológicas del tumor las que influyen significativamente en el pronóstico de la enfermedad. Estos resultados pueden resultar *a priori* incoherentes con la fisiopatología y la evolución natural del CaP y de todas las enfermedades neoplásicas.

Creemos, por lo tanto, que la lectura que debemos hacer de los resultados de nuestro estudio no es que la demora quirúrgica no influya en el pronóstico del CaP, ya que decir esto sería como afirmar que la PR no es una técnica efectiva para el control del CaP y, por lo tanto, no resultaría útil realizar tratamiento quirúrgico en estos pacientes. Además, se ha demostrado, en series de vigilancia expectante de CaP, un incremento de la desdiferenciación histológica en las sucesivas biopsias, realizadas para controlar la evolución de la enfermedad<sup>23</sup>. Por ello, es probable que el riesgo de progresión sea mayor cuanto más tiempo haya transcurrido desde el comienzo de la enfermedad y cuanto más demora se produzca en el tratamiento quirúrgico.

Sin embargo, en el mismo estudio de Epstein et al<sup>23</sup>, se demuestra que en el corto plazo (18 meses) el riesgo de desdiferenciación del CaP es bajo y, por lo tanto, es poco

probable que se produzca un empeoramiento del grado histológico que pueda influir negativamente en el pronóstico durante ese periodo.

En este sentido, es como creemos que deben interpretarse nuestros resultados y los de otros estudios similares, que evidencian que una demora quirúrgica razonable no permite, por lo general, que se produzca una desdiferenciación y un incremento del volumen tumoral suficientes como para afectar al pronóstico. Probablemente esto es debido a la reducida relevancia temporal que un periodo de 6 meses representa en el curso de una enfermedad como el CaP, cuya historia natural probablemente es mucho más larga. Por ello, es lógico pensar que para detectar un empeoramiento pronóstico significativo sería necesaria una demora quirúrgica mucho mayor que la demora habitual existente en nuestro Sistema Sanitario Público.

Nuestro estudio puede estar limitado, en parte, por la recogida retrospectiva de los datos. Otra de las limitaciones es el corto periodo de seguimiento realizado en ambos grupos de demora, que puede subestimar la incidencia de recidiva bioquímica. Sin embargo, la mayoría de las recidivas bioquímicas se producen durante los primeros años tras la PR, por lo que es dudoso que un mayor tiempo de seguimiento pueda alterar los resultados obtenidos en nuestro análisis<sup>3</sup>.

## Conclusiones

En la actualidad, no es posible definir un intervalo de tiempo "seguro" que un paciente con CaP localizado puede esperar, antes de ser tratado, sin que ello afecte negativamente a su pronóstico; sin embargo, los resultados de nuestro estudio y de la mayoría de los estudios publicados pueden ser utilizados para transmitir tranquilidad a nuestros pacientes cuando les comunicamos el resultado de su BP y les advertimos sobre el inevitable intervalo de tiempo que ha de transcurrir entre su inclusión en una lista de espera y la fecha de su intervención quirúrgica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin N Am*. 2001;28:555-65.
2. Catalona WJ, Smith DJ. 5-year tumour recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*. 1994;152:1837-42.
3. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients. *J Urol*. 2002;167:528-34.
4. Rodríguez Alonso A, González Blanco A, Pita Fernández S, Suárez Pascual G, Bonelli Martín C, Lorenzo Franco J, et al. Diagnóstico del cáncer de próstata mediante biopsia ampliada de 24 cilindros. *Actas Urol Esp*. 2005;29:934-42.
5. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, et al. EAU Guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*. 2008;53:68-80.



6. Robertson C, Robertson AG, Hendry JH, Roberts SA, Slevin NJ, Duncan WB, et al. Similar decreases in local tumor control are calculated for treatment protraction and for interruptions in radiotherapy of carcinoma of the larynx in four centers. *Int J Radiat Oncol Phys.* 1998;40:319-29.
7. O'Rourke N, Edwards R. Lung cancer treatment waiting times and tumour growth. *Clin Oncol.* 2000;12:141-4.
8. Sainsbury R, Johnston C, Haward B. Effect on survival of delays in referral of patients with breast-cancer symptoms: a retrospective analysis. *Lancet.* 1999;353:1132-5.
9. Roncoroni L, Pietra N, Violi V, Sarli S, Choua O, Peracchia A. Delay in diagnosis and outcome of colorectal cancer: a prospective study. *Eur J Surg Oncol.* 1999;25:173-8.
10. Nguyen PL, Whittington R, Koo S, Schultz D, Cote KB, Loffredo M, et al. The impact of delay in initiating radiation therapy on prostate-specific antigen outcome for patients with clinically localized prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Onc.* 2004;381 Suppl:abstract 4503.
11. Khan MA, Mangold LA, Epstein JI, Boitnott JK, Walsh PC, Partin AW. Impact of surgical delay on long-term cancer control for clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2004;172:1835-9.
12. Graefen M, Walz J, Chun KHF, Schlomm T, Haese A, Huland H. Reasonable delay of surgical treatment in men with localized prostate cancer – impact on prognosis? *Eur Urol.* 2005;47:756-60.
13. Tewari A, Raman JD, Chang P, Rao S, Divine G, Menon M. Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer treated either conservatively or with definitive treatment (radiotherapy or radical prostatectomy). *Urology.* 2006;68:1268-74.
14. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:1977-84.
15. Blanco Díez A, Armas Molina J, Limiñana Canal JM, Jiménez García C, Artiles Hernández JL, Chesa Ponce N. Recidiva bioquímica precoz tras prostatectomía radical retropúbica por cáncer de próstata. Factores implicados. ¿Influye el tiempo de espera entre biopsia y cirugía? *Actas Urol Esp.* 2008;32:406-10.
16. Lee DK, Allareddy V, O'Donnell MA, Williams RD, Konety BR. Does the interval between prostate biopsy and radical prostatectomy affect the immediate postoperative outcome? *BJU Int.* 2006;97:48-50.
17. Vickers AJ, Bianco FJ, Boorjian S, Scardino PT, Eastham JA. Does a delay between diagnosis and radical prostatectomy increase the risk of disease recurrence? *Cancer.* 2005;106:576-80.
18. Boorjian SA, Bianco FJ, Scardino PT, Eastham JA. Does the time from biopsy to surgery affect biochemical recurrence after radical prostatectomy? *BJU Int.* 2005;96:773-6.
19. Shibata A, Mohanasundaram UM, Terris MK. Interval from prostate biopsy to radical prostatectomy: effect on PSA, Gleason sum, and risk of recurrence. *Urology.* 2005;66:808-13.
20. Moul JD, Sun L, Amling CL, Yi F, Chen Y, McLeod D, et al. How long can radical prostatectomy (RP) safely be delayed? CPDR's experiences from 3324 cases. *J Urol.* 2004;171 Suppl:312.
21. Nam RK, Jewett MA, Krahm MD, Robinette MA, Tsihlias J, Toi A, et al. Delay in surgical therapy for clinically localized prostate cancer and biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Can J Urol.* 2003;10:1891-8.
22. Steinberg DM. Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. *Am J Surg Path.* 1997;21:566-76.
23. Epstein JI, Walsh PC, Carter HB. Dedifferentiation of prostate cancer grade with time in men followed expectantly for stage T1c disease. *J Urol.* 2001;166:1688-91.