

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

DEPARTAMENTO DE UROLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

“SALVADOR ZUBIRÁN”



**IMPACTO DEL NÚMERO Y LOCALIZACIÓN DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS
POSITIVOS EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA
TRATADOS CON PROSTATECTOMÍA RADICAL**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN UROLOGIA

PRESENTA

RICARDO ANTONIO ARCEO OLAIZ

ASESOR DE TESIS

DR. GUILLERMO FERIA BERNAL

MÉXICO, D.F., 19 AGOSTO DE 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Este trabajo fue realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, en los departamentos de Urología y Patología, bajo la dirección y asesoría del Dr. Guillermo Feria Bernal.

Este trabajo de tesis, presentado por el alumno Ricardo Antonio Arceo Olaiz, se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis, Dr. Guillermo Feria Bernal, con fecha 19 de agosto del 2011 para su impresión final.

Tutor principal

Dr. Guillermo Feria Bernal

Autorizaciones

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Guillermo Feria Bernal

Jefe del Departamento de Urología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Fernando Gabilondo Navarro

Director General

Profesor Titular del curso de Urología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

**IMPACTO DEL NÚMERO Y LOCALIZACIÓN DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS
POSITIVOS EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA
TRATADOS CON PROSTATECTOMÍA RADICAL**

Colaboradores:

Nombre: Dr. Guillermo Feria Bernal

Jefe del Departamento de Urología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Nombre: Dr. Francisco Tomás Rodríguez Covarrubias

Médico adscrito al Departamento de Urología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Nombre: Dra. Jazmín de Anda González

Médico adscrito al Departamento de Patología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

INDICE

Resumen.....	9
Marco teórico.....	10
Planteamiento del problema.....	19
Justificación.....	19
Hipótesis.....	19
Objetivos.....	20
Material y Métodos.....	21
Resultados.....	23
Discusión.....	26
Conclusiones.....	33
Glosario.....	34
Relación de figuras y tablas.....	35
Bibliografía.....	42

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, quienes en todo momento de mi vida, han estado presentes como un ejemplo de trabajo, dedicación, estudio y esfuerzo. Gracias papá por siempre darme todo el amor y apoyo en cada momento, por ser un ejemplo de fuerza ante las situaciones adversas. Gracias mamá por tu ejemplo de entrega, por enseñarme a dar lo máximo y aprovechar todos los momentos por más insignificantes que parezcan.

A mi querido hermano Fran que es el mayor ejemplo de tenacidad y empeño en cada instante de la vida. Cuando pienso en lo lejos que puede llegar uno me acuerdo de ti.

A todos mis maestros, pasados, presentes y futuros, en especial al Dr. Fernando Gabilondo, Dr. Mariano Sotomayor, Dr. Ricardo Castillejos y Dr. Carlos Méndez, quienes siempre se han preocupado por darme una formación completa, integral, honesta y humana. Sus enseñanzas y su amistad, dentro y fuera del hospital, me acompañarán a lo largo de toda mi vida profesional, muchas gracias. Quiero agradecer al Dr. Francisco Rodríguez, quien además de todas la enseñanzas y ayuda con la elaboración de esta tesis, siempre me inculcó el interés por la investigación, aprecio muchos sus consejos que me fueron muy útiles tanto para la vida profesional como para la cotidiana.

Al Dr. Miguel F. Herrera, quien fue el que me abrió las puertas a la investigación y a mi querido Instituto. Muchas gracias por ser un gran ejemplo como médico y maestro.

Al Dr. Guillermo Fera Bernal, por ser un ejemplo de justicia, respeto y profesionalismo, por su integridad como médico, maestro, y ser humano. Gracias por la confianza y apoyo otorgados en este último año.

A la Dra. Jazmín de Anda González y Shada por su colaboración en la elaboración de este trabajo, por su interés y empeño, muchas gracias.

A todos mis amigos y compañeros; Bernardo Franssen, Héctor Romero, Olivia Gómez, Luis Vásquez, Miguel Villalobos, Alejandro González, Jesús Gallardo, Bernardo Aguilar, Javier Ugalde, Eduardo Razón, Mario Ramírez, Christian Villeda, Daniel Olvera, Jorge Magaña, Carlos Basilio y Marco Rojas, por hacer de la residencia, no sólo mi formación, sino parte esencial de mi vida personal, por su amistad, ejemplo y apoyo, muchas gracias. Un agradecimiento especial para Arturo García por ser un gran amigo en todos los momentos dentro y fuera del hospital.

A Arturo Ramírez, quien fue el mejor compañero que pude haber tenido durante estos seis años de residencia. Gracias por tu apoyo, ayuda, cariño y amistad.

A la pequeña Ana So, quien vino a este mundo para cambiar mi vida. Eres una inspiración y motor que me ayuda a estar bien todos los días.

Y a ti Alex, mi razón de vivir, por tu apoyo, amor, cariño y compañía. Por estar conmigo en todo momento, por ser mi pilar, mi mejor amiga, ejemplo de fortaleza y orgullo, por darle sentido a mi vida, por saber que siempre estarás ahí, gracias amor.

RESUMEN

Introducción: La prostatectomía radical (PR) es el tratamiento de elección para los pacientes con cáncer de próstata (CAP) clínicamente localizado. Sin embargo existen factores clínicos y patológicos que influyen en la recurrencia de la enfermedad después del tratamiento. Uno de éstos es la presencia de márgenes positivos (MP) en la pieza patológica. El impacto de los MP en la evolución de estos pacientes no está bien establecida. El objetivo de este estudio es evaluar el impacto que tienen la presencia, el número y la localización de los MP en la supervivencia de estos pacientes.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes con CAP localizado que fueron tratados con PR en nuestro Instituto. Se dividieron a los pacientes en dos grupos: grupo 1 incluyó a los que tuvieron márgenes negativos (MN) y en el segundo a los que tuvieron MP en la pieza de PR. Se utilizó el método de Kaplan-Meier, así como análisis univariado y multivariado para determinar los factores pronósticos asociados a supervivencia libre de recurrencia bioquímica (SLRB) y supervivencia cáncer específica (SCE). Se realizó un análisis secundario para conocer si la localización y número de los MP modifican la SLRB y SCE.

Resultados: el grupo 1 incluyó a 204 pacientes y el grupo 2 a 104. Se observó una diferencia significativa ($p=0.0008$) entre la SLRB a 5 y 10 años entre el grupo 1 (64% y 60%) y el grupo 2 (42% y 41%). Asimismo la SCE a 5 y 10 años tuvo diferencia significativa ($p=0.004$) entre MN (99% y 94%) y MP (89% y 76%). El número y localización no impactaron en la SLRB ni en la SCE.

Conclusiones: la presencia de MP disminuye la SCE en los pacientes tratados con PR por CAP localizado.

MARCO TEÓRICO

El cáncer de próstata (CAP) es la neoplasia maligna más frecuente en la población masculina de nuestro país de acuerdo al Globocan¹ con 14917 casos en el 2008, representado el 24.1% de todos los cánceres. Haciendo hincapié en la frecuencia de esta enfermedad, el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas reportó que esta entidad tiene la incidencia más alta en los hombres mayores a 64 años². Asimismo el CAP ocupa el segundo lugar de muertes secundarias a cáncer después del pulmonar con 5938 fallecimientos en el 2008, correspondiendo al 15.5% de los casos¹. En la actualidad un hombre de 40 años de edad tiene un riesgo de 3% de morir por CAP y de 16% de ser diagnosticado con la enfermedad durante la vida³.

Antes de la década de los años ochenta, el CAP se diagnosticaba mediante el tacto rectal (TR) en la mayor parte de los casos, sin embargo aproximadamente 11% de estos pacientes tenían manifestaciones clínicas ya sea de una enfermedad localmente avanzada o incluso metastásica. Hasta el 75% de estos enfermos morían de CAP o por lo menos éste era un contribuyente importante para dicho desenlace⁴. El tiempo promedio del diagnóstico a la muerte era de 41 meses⁵.

El antígeno prostático específico (APE) es una proteasa de la familia de las kalicreínas producida casi de manera exclusiva por las células epiteliales de la próstata. Se considera que es órgano específico, pero no cáncer específico. Por este motivo los

niveles de APE pueden estar elevados en pacientes con hiperplasia prostática benigna, prostatitis y otras enfermedades benignas⁶. Con el advenimiento del APE como estudio de escrutinio para el CAP y la biopsia de próstata guiada por ultrasonido transrectal (USG-TR) con sextantes extendidos, se ha observado una migración de estadio clínico hacia enfermedad localizada⁷. En la era pre-APE solamente el 27% de los CAP estaban clínicamente localizados, a diferencia de la época en la cual ya se incorporó el APE donde 97% a 98% de los CAP se encuentran en una en esta etapa^{8,9}.

El CAP localizado se clasifica en bajo, intermedio y alto riesgo de acuerdo a los criterios de D'Amico, que incluyen el estadio clínico valorado mediante TR, el resultado de la biopsia de próstata que utiliza la escala de Gleason para catalogar al tumor y el nivel de APE al momento del diagnóstico¹⁰:

1. De acuerdo al TR, los tumores se clasifican clínicamente en bajo riesgo cuando son T1a (tumor encontrado de manera incidental en 5% o menos de la muestra), T1b (tumor encontrado de manera incidental en más del 5% de la muestra), T1c (tumor no palpable encontrado en biopsia de próstata por elevación de APE) y T2a (tumor involucra hasta la mitad de uno solo lóbulo prostático); riesgo intermedio cuando son T2b (tumor involucra más de la mitad de un lóbulo); y riesgo alto cuando son T2c (tumor involucra ambos lóbulos prostáticos) utilizando la escala TNM del 2009¹¹.

2. Según la clasificación de Gleason se catalogan en bajo riesgo cuando la suma de la misma equivale a 6 o menos, riesgo intermedio cuando la suma es igual a 7 y en riesgo alto cuando la suma va de 8 a 10.
3. Si los niveles de APE son menores de 10 ng/ml se clasifica en bajo riesgo, si van de 10 a 20 ng/ml es riesgo intermedio y si son mayores a 20 ng/ml se considera de alto riesgo.

La escala que cuente con mayor valor será la que dicte el riesgo del paciente.

El tratamiento del CAP se puede dividir de manera general en curativo y paliativo. El tratamiento curativo está indicado cuando la enfermedad se encuentra confinada a la próstata. Cuando el paciente tiene enfermedad metastásica, la terapia paliativa es la adecuada. Dentro de las modalidades terapéuticas curativas se encuentran la prostatectomía radical (PR), la radioterapia (RT) y la braquiterapia (BT)¹².

Existe otro tipo de tratamiento conocido como vigilancia activa (VA), el cual se puede ofrecer también a los pacientes con CAP localizado. Esta terapia no es considerada curativa y consiste, como su nombre lo indica, en vigilar estrechamente al paciente de una manera activa para detectar el momento en el cual un enfermo con CAP localizado de bajo riesgo progrese hacia riesgo intermedio o alto y se lleve a cabo una intervención que pueda curar al paciente¹³. El objetivo principal de la VA es evitar el sobretratamiento de tumores prostáticos que son considerados clínicamente insignificantes, ya que éstos tienen bajo potencial de llevar al individuo a un desenlace

fatal. Asimismo se retrasa la morbilidad asociada a las terapias curativas¹⁴. El CAP clínicamente insignificante es aquel que se encuentra en un estadio clínico T1c, tiene una suma de Gleason menor o igual a 6, no presenta patrón de Gleason 4 ó 5, tiene una densidad del APE menor a 0.15 ng/ml, menos de 3 fragmentos de la biopsia de próstata son positivos en sextantes extendidos y existe menos del 50% de cáncer por fragmento¹⁵. Se ha recomendado el seguimiento de estos enfermos mediante exploración física, biopsia repetida por USG-TR, APE y tiempo de duplicación del APE. Cuando existe progresión en estos parámetros se considera que es necesario intervenir mediante un tratamiento curativo¹⁶.

Como se mencionó previamente, la RT con fines curativos es una de las opciones terapéuticas para los pacientes con CAP órgano confinado. Existen distintas modalidades de RT, sin embargo en la actualidad la RT conformacional en tercera dimensión es considerada el estándar de oro. Ésta consiste en disminuir la dosis administrada a los tejidos adyacentes como son el recto y la vejiga, mientras se concentra y aumenta la dosis al órgano blanco, en este caso la próstata¹⁷. Para pacientes con CAP de bajo riesgo se recomienda una dosis mínima de 74 Gy, a diferencia de los enfermos de intermedio y alto riesgo donde la dosis sugerida es 78 Gy o superior¹⁸. Se han reportado resultados similares a los obtenidos en pacientes intervenidos de PR. Dentro de las complicaciones de la RT se encuentran la disfunción eréctil (DE), la toxicidad al sistema urinario (que incluye cistitis, hematuria, estenosis de la vía urinaria e

incontinencia urinaria [IU]) y la toxicidad al aparato gastrointestinal (proctitis, diarrea crónica y obstrucción intestinal).

La BT con fines curativos es una opción segura que generalmente requiere menos de dos días de hospitalización. Este tipo de tratamiento consiste en implantar semillas radiactivas en la próstata mediante control de imagen. Sin embargo se necesitan criterios estrictos que deben cumplir los pacientes para ser intervenidos mediante esta vía, como son:

1. Estadio clínico T1b hasta T2a.
2. Suma de Gleason menor o igual a 6 en la biopsia de próstata.
3. APE al diagnóstico menor o igual a 10 ng/ml.
4. Menos del 50% de los fragmentos de la biopsia de próstata con cáncer.
5. Volumen prostático menor a 50 cm³.
6. Un IPSS menor o igual a 12 puntos¹⁹.

En un estudio multi-institucional se observaron resultados similares entre BT, RT y PR como tratamiento definitivo para pacientes con CAP T1 y T2. Incluyeron 1819 enfermos, de los cuales 733 fueron llevados a BT, 340 a RT y 746 a PR con un seguimiento promedio de 58 meses. La supervivencia libre de recurrencia bioquímica (SLRB) a los 7 años fue de 74, 77 y 79% para BT, RT y PR respectivamente²⁰.

La PR es el tratamiento de elección para los pacientes con AP clínicamente localizado, ya que provee un excelente control de la enfermedad aunado a una alta

probabilidad de curación²¹. La PR incluye la resección completa de la próstata, las vesículas seminales y en algunos casos linfadenectomía pélvica bilateral. Se puede llevar a cabo por distintos abordajes, ya sea abierta²² (por vía retropúbica o perineal), laparoscópica²³ o asistida por robot²⁴. En manos expertas la mortalidad de esta cirugía se encuentra por debajo del 0.5%. Dentro de las principales complicaciones se encuentran la hemorragia transoperatoria, DE, IU, lesiones rectales, tromboembolia pulmonar y obstrucción ureteral y del cuello vesical¹². Se han reportado excelentes resultados oncológicos a largo plazo después de PR, como son una SLRB a 10 años de 74% y una supervivencia cáncer específica (SCE) a 10 años de 96%²⁵.

A pesar de que la PR es el tratamiento de elección para pacientes con CAP localizado, se ha reportado recurrencia bioquímica (RB) hasta en el 50% de los pacientes después de 10 años de la terapia²¹. Existen distintos factores de riesgo que influyen en el pronóstico y la evolución a largo plazo de estos enfermos, medidos específicamente mediante supervivencia global (SG), SLRB y SCE. Los principales factores de riesgo involucrados en la supervivencia son el estadio patológico, el Gleason y el nivel de APE²⁶. El estadio patológico engloba múltiples factores de riesgo que han sido reconocidos y que impactan en el desenlace de los pacientes tratados con PR. Dentro de ellos se encuentran la invasión linfovascular, la presencia de invasión a ganglios linfáticos, la invasión a vesículas seminales, la extensión extraprostática y la presencia de márgenes positivos (MP).

Un margen positivo se define como la extensión del tumor hasta la superficie entintada del producto de prostatectomía donde el cirujano ha realizado la incisión²⁷. En las series modernas, la incidencia de MP se encuentra entre 11 y 38%²⁸. El hecho de tener MP no implica necesariamente que existe tumor viable en el lecho quirúrgico, sin embargo se ha asociado a un riesgo mayor de recurrencia²⁹. Los elementos determinantes para la presencia de MP son la biología del tumor (volumen, distribución y agresividad) y los factores relacionados a la cirugía (tipo de procedimiento, técnica y experiencia del cirujano). Existen dos tipos de MP: el iatrogénico y el no iatrogénico²⁷. El iatrogénico resulta de la incisión capsular de la próstata en un tumor órgano confinado o por el hecho de incidir a través de un área de extensión extraprostática tumoral. Este tipo de margen se puede evitar si se lleva a cabo una disección más amplia durante la cirugía. Cuando el cáncer se extiende a través de la cápsula prostática y tejido periprostático alcanzando el límite de la resección quirúrgica, se considera un margen no iatrogénico.

Los MP se pueden clasificar de acuerdo a su localización en apical (uretral o margen distal), basal (cuello vesical o margen proximal) y de manera circunferencial alrededor de la próstata en anterior, posterior, anterolateral y posterolateral³⁰. En un estudio de 2334 pacientes con MP después de PR en tumores con estadio patológico T2, la frecuencia de márgenes positivos fue de 58% para el margen apical, 40% para el posterior, 19% para el basal y 2.5% para el anterior³¹. Asimismo encontraron que en

80% de los casos un solo sitio anatómico está involucrado y en el 20% por lo menos 2 márgenes fueron positivos.

Algunos artículos han evaluado si la presencia de márgenes positivos focales (MPF) o márgenes positivos extendidos (MPE) se relaciona con recurrencia de la enfermedad. Se pueden considerar MPF si tienen una longitud menor o igual a 3 mm o MPE si son mayores a 3 mm de longitud. En un estudio se encontró que la supervivencia libre de enfermedad fue de 84%, 64% y 38% para pacientes con MN, MPF y MPE respectivamente³². También demostraron que la presencia MPF y en un mayor grado los MPE, se asociaba a un riesgo mayor de RB en tumores con Gleason igual o menor a 6 comparado con Gleason superiores.

La localización anatómica de los MP se ha asociado a distintos resultados. Por ejemplo, se ha mencionado que la SLRB disminuye cuando existe un margen posterolateral positivo³³. Otros autores han reportado el mismo desenlace cuando el margen involucrado es el apical y el anterior³⁴. A pesar de que la presencia de un borde basal positivo es poco frecuente, su impacto es importante, ya que disminuye la SLRB de manera significativa³¹. Por último, algunos centros han mencionado que la localización de los MP no predice de manera independiente la RB³⁵.

En un estudio se evaluó la RB en pacientes con MN y MP a 5 años. Una vez divididos por estadio patológico, la SLRB a 5 años para pT2 con MN vs MP fue de 95% vs

83%; para pT3a 74% vs 62% y para pT3b fue de 47% vs 29% respectivamente³⁶. A pesar de que los MP se asocian a un aumento de la RB, ésta representa un evento temprano en la historia natural de la enfermedad con resultados heterogéneos difíciles de interpretar. Por este motivo el impacto de los MP se debe de evaluar en la SCE. Uno de los escasos artículos que han estudiado esta relación, demostró que los MP son un factor independiente de SCE, aumentando el riesgo en un 70%³⁷.

El verdadero significado de los MP en la PR es controversial y no está bien establecido. Existe poca evidencia que demuestre una relación entre la presencia de MP y la mortalidad como consecuencia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Está bien establecido el papel pronóstico que tienen los MP en la SLRB de los pacientes con CAP localizado tratados mediante PR. Sin embargo el desarrollo de RB no necesariamente refleja con exactitud la evolución de la enfermedad, ya que ésta representa tan solo un evento temprano en la historia natural del CAP. Por lo tanto es importante determinar si los MP se relacionan de manera independiente con la mortalidad relacionada a CAP.

JUSTIFICACION

Existen distintos factores clínicos y patológicos que influyen en la evolución de los pacientes con CAP localizado tratados con PR. Dentro de éstos se encuentran los MP en la pieza patológica final. La presencia de éstos en la pieza patológica de la PR sugiere enfermedad residual en el lecho quirúrgico. Sin embargo existe poca evidencia reportada en la literatura con respecto al comportamiento, repercusión y desenlace en este contexto.

HIPÓTESIS

Los MP en la pieza patológica final tienen un impacto negativo en la supervivencia de los pacientes tratados con PR por el diagnóstico de CAP localizado.

OBJETIVOS

Principal

Determinar el impacto que tiene la presencia de los MP en la pieza patológica final en la SCE de los pacientes operados de PR por CAP localizado.

Secundarios

Corroborar si la presencia de los MP de la pieza patológica final tiene un impacto deletéreo en la SLRB de los pacientes operados de PR por CAP localizado.

Determinar si el número y/o localización de los MP de la pieza patológica final modifican la SLRB y SCE de los pacientes operados de PR por CAP localizado.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo y observacional de los pacientes con CAP clínicamente localizado que fueron tratados con PR como tratamiento con intento curativo en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Se incluyeron pacientes de febrero de 1988 a junio de 2011.

Se dividieron a los pacientes en dos grupos: el primero incluyó a los que tuvieron MN y en el segundo a los que tuvieron MP en la pieza de PR. Se definió como margen positivo aquel en el cual se encontró tumor en el borde entintado de la pieza de PR donde se incidió por parte del cirujano de acuerdo al último consenso de la Sociedad Internacional de Urología Patológica (ISUP por sus siglas en inglés).

Las laminillas histopatológicas de pacientes con MP fueron reevaluadas por parte de un patólogo experto en CAP. Se correlacionaron los hallazgos originales con los obtenidos en la nueva evaluación. Se puso especial atención en la localización y número de los MP. De acuerdo a su localización se catalogaron como apical (uretra distal), basal (cuello vesical), anterior, posterior, anterolateral y posterolateral (Figura 1).

En el análisis se incluyeron los factores pronósticos ya conocidos, además de la presencia de MP, como fueron la suma de Gleason, la invasión a vesículas seminales, la invasión a ganglios linfáticos y el estadio patológico final. La escala de Gleason es la

herramienta mediante la cual el patólogo puede clasificar el CAP dando una suma total representada por los 2 componentes principales encontrados en el tejido tumoral analizado. El grado tumoral va del 1 al 5, teniendo como suma máxima un puntaje de 10. El Gleason grado 1 y 2 corresponden a tumor bien diferenciado; el grado 3 a tumor moderadamente diferenciado; grado 4 a mal diferenciado y grado 5 a indiferenciado³⁸. El estadio patológico fue clasificado de acuerdo a la clasificación del TNM para CAP del 2009¹¹. Además se incluyeron otras variables (edad y APE preoperatorio). Se excluyeron a los pacientes en los cuales no se contaba con la información completa.

Para la comparación entre grupos de variables numéricas continuas se utilizó la prueba de t-student y para variables categóricas la prueba de chi cuadrada. Se analizaron la SLRB y la SCE utilizando el método de Kaplan-Meier comparando los resultados con la prueba de Mantel-Cox. Se consideró la SLRB desde la fecha de PR hasta la detección de RB. Se definió RB como un valor de APE postoperatorio ≥ 0.4 ng/dl³⁹. Se consideró SCE desde la fecha de PR hasta el fallecimiento secundario a CAP. Se realizaron análisis univariado y multivariado (prueba de riesgos proporcionales de Cox) para determinar los factores pronósticos asociados a SLRB y SCE. Se consideró un resultado estadísticamente significativo con una $p < 0.05$.

Se realizó un análisis secundario para conocer si la localización y número de los MP modifican la SLRB y SCE. Para analizar el número de MP se categorizaron en margen único o múltiples cuando tenía dos o más.

RESULTADOS

En el periodo analizado 357 pacientes con Ca Pr clínicamente localizado fueron tratados con PR en nuestro Instituto. De ellos 311 tuvieron la información y seguimiento completos en el expediente clínico y constituyen la población a estudiar. El grupo 1 consistió de 207 pacientes y el grupo 2 de 104. En este último fue posible realizar la reevaluación de las laminillas histopatológicas en 87 (83.6%); de ellos, 7 fueron reclasificados como MN.

Nuestra incidencia de MP fue de 30%. En 39 pacientes con MP se encontró un margen involucrado y en 41 se documentaron márgenes múltiples. La localización más frecuente de MP fue a nivel apical, seguido del posterior, anterior, basal, posterolateral y por último anterolateral (Tabla 1).

La edad promedio fue de 64.7 ± 6.5 años para el grupo 1 y de 63.7 ± 7.1 para el grupo 2. El APE preoperatorio fue de 11.1 ± 9.1 y de 15.5 ± 15.1 ng/dl para los grupos 1 y 2 respectivamente. La mayoría de los pacientes tuvieron enfermedad órgano confinada (pT2) en ambos grupos (76.8% y 52% para MN y MP respectivamente). En los pacientes con MN se observaron más pacientes con Gleason bajo (53.1%) a diferencia de los que tuvieron MP donde la distribución del Gleason bajo, intermedio y alto fue similar. Se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto al APE preoperatorio, estadio y Gleason patológicos como se observa en la Tabla 2.

Supervivencia libre de recurrencia bioquímica:

La SLRB con respecto a los márgenes quirúrgicos a 5 y 10 años fue de 64 y 60% para el grupo 1 y de 42 y 41% para el grupo 2 ($p=0.0008$), como se observa en la Figura 2. En el análisis secundario de pacientes con MP, la SLRB a 5 y 10 años en pacientes con margen único fue 46% en comparación con bordes múltiples que fue de 39%, sin observar una diferencia significativa ($p=0.79$). De acuerdo al estadio patológico la SLRB a 5 años y 10 años en estadio pT2, pT3a y pT3b fue de 64% y 59%, 51 y 51%, 45 y 45% respectivamente. ($p<0.0001$). Los pacientes con N+ tuvieron una SLRB a 5 años de 17% sin alcanzar la mediana de supervivencia a largo plazo. Se analizó si la localización de los MP tenían algún impacto en la SLRB, sin embargo no se obtuvo ningún resultado significativo debido a que son varios MP distintos y por consiguiente pocos pacientes en cada uno de ellos.

Se realizó un análisis univariado y multivariado para establecer los factores pronósticos que se asociaran a una disminución en la SLRB. En el análisis univariado los factores relacionados a una SLRB menor fueron el APE ≥ 10 ng/dl, Gleason patológico ≥ 8 , MP y estadio patológico. Los mismos factores fueron significativos en el análisis multivariado, a excepción de los MP (Tabla 3). El Gleason ≥ 8 fue el que se relacionó con mayor riesgo de presentar una menor SLRB.

Supervivencia cáncer específica:

La SCE con respecto a los márgenes quirúrgicos a 5 y 10 años fue de 99 y 94% para el grupo 1 y de 89 y 76% para el grupo 2 ($p=0.004$), como se observa en la Figura 3. En el análisis secundario de pacientes con MP, la SCE a 5 y 10 años en pacientes con margen único fue 95 y 87% en comparación con bordes múltiples que fue de 89 y 53%, con tendencia a mostrar un resultado estadísticamente significativo ($p=0.07$). La SCE por estadio patológico a 5 y 10 años para tumores pT2 fue de 100 y 95% respectivamente; para pT3a fue de 100 y 91% respectivamente; pT3b 92 y 80% respectivamente; N+ 63 y 54% respectivamente ($p=0.0002$). Así como en el análisis correspondiente a SLRB, la localización de los MP no tuvo impacto significativo en la SCE debido a los pocos pacientes que conforman cada MP.

El análisis univariado demostró una menor SCE cuando el paciente presentó APE ≥ 10 ng/dl, Gleason en reporte patológico ≥ 8 , MP y estadio patológico. En el análisis multivariado los únicos dos factores que tuvieron un impacto significativo en cuanto a SCE fueron los MP y el estadio patológico, siendo el primero el que mayor riesgo representó para una disminución en la SCE (Tabla 4).

DISCUSIÓN

La PR es el tratamiento estándar para el CAP localizado. A pesar de los buenos resultados, un porcentaje importante de pacientes presenta RB después de la intervención, en especial los que son clasificados como riesgo intermedio y alto. Se ha reportado RB hasta en el 50% de los pacientes después de 10 años de la realización de la PR²¹. Existen distintos factores de riesgo que influyen en el pronóstico y la evolución a largo plazo de estos enfermos, medidos estos últimos específicamente mediante SLRB y SCE. Los principales involucrados en la supervivencia son el estadio patológico, el Gleason de la pieza patológica y el nivel de APE preoperatorio²⁶. Además del estadio patológico existen otras variables intrínsecas del CAP que han sido reconocidas y que impactan en el desenlace de los pacientes tratados con PR. Dentro de ellos se encuentran la invasión linfovascular, la invasión a ganglios linfáticos, la invasión a vesículas seminales, la extensión extraprostática y la presencia de MP. A nuestro parecer, no existe en nuestro país ninguna serie que reporte la SLRB y SCE de pacientes tratados con PR por CAP localizado.

Nuestra incidencia de MP fue de 30%. En las series modernas, la incidencia de MP se encuentra entre 11 y 38%²⁸. Como se mencionó previamente, existen dos tipos de MP: el iatrogénico y el no iatrogénico²⁷. El margen iatrogénico se relaciona y depende directamente de la técnica quirúrgica, y por consiguiente, es considerado como modificable. La técnica empleada por el cirujano es de los escasos factores en los que se

pueden intervenir y así influir en la evolución de los enfermos operados de PR. Es trascendental tener esto en mente, ya que si eliminamos los MP, el comportamiento de la enfermedad está influenciado directamente por factores no dependientes del urólogo sino solamente por aquellos que son intrínsecos de la enfermedad, como por ejemplo el Gleason, el estadio patológico y el APE. Cuanta más experiencia se tiene en la realización de PR, menor es el índice de MP, como lo reportaron en la serie de 10446 pacientes del Hospital Johns Hopkins, con una incidencia de 1.3%⁴⁰. En pacientes con enfermedad órgano confinada (pT2) se ha reportado una disminución de los MP de 40% a 10% en los últimos 20 años, a diferencia de la extensión extraprostática (pT3a), la cual se ha mantenido constante alrededor del 25%⁴¹.

El hecho de tener MP no implica necesariamente que existe tumor viable en el lecho quirúrgico, sin embargo se ha asociado a un riesgo mayor de recurrencia²⁹. Los elementos determinantes ya conocidos para la presencia de MP son la biología del tumor (volumen, APE al diagnóstico, estadio patológico y grado histológico representado por el Gleason) y los factores relacionados a la cirugía (tipo de procedimiento, técnica y experiencia del cirujano). Hubieron diferencias estadísticamente significativas entre nuestros dos grupos en cuanto al APE preoperatorio, estadio patológico y Gleason patológico, apoyando lo mencionado previamente, ya que los pacientes con MP tuvieron enfermedades con características tumorales más agresivas.

En este estudio la localización de los MP que con mayor frecuencia se observó fue en la porción apical de la próstata. Este sitio anatómico es el que otros autores han reportado como el más usual involucrado cuando se tiene algún borde quirúrgico positivo tanto en cirugía abierta, laparoscópica y asistida por robot⁴². Cuando realizamos el análisis para valorar el impacto de la localización tanto en SLRB como en SCE, no encontramos diferencia entre ninguno de los MP. Esto se explica por el hecho de que son pocos los pacientes con MP como para subdividirlos por borde quirúrgico y así encontrar alguna diferencia importante. Cuando se encuentra tumor en el margen del cuello vesical o basal, se ha asociado a una disminución tanto en la SLRB como en la supervivencia libre de recurrencia clínica³¹. Rodríguez-Covarrubias, et al. analizaron el papel pronóstico del MP a nivel basal, ya que este borde quirúrgico en artículos previos era catalogado como un tumor T4 de acuerdo a la clasificación del TNM del año 2002. Encontraron que los pacientes con MP a nivel basal tenían un comportamiento más benigno que pacientes con invasión a ganglios linfáticos o a vesículas seminales⁴³.

Realizamos un análisis comparando los subgrupos de los pacientes con MP único contra múltiples. En cuanto a la SLRB a 5 y 10 años no encontramos diferencia significativa entre uno y otro. Sin embargo en la SCE a 5 y 10 años a pesar de no haber observado un impacto significativo, sí existe una tendencia franca hacia un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes que tienen MP múltiples comparado con los que solamente tienen un MP. Esta diferencia es más notoria en el desenlace a 10 años con 87% vs 53% para único vs múltiples respectivamente con una $p=0.07$. El hecho de

solamente haber encontrado una tendencia y no una diferencia significativa en este último rubro está relacionado directamente al número de pacientes incluidos en nuestro estudio. Probablemente al incrementar nuestra población esta diferencia alcanzará significancia y de esta manera los pacientes con MP múltiples tendrán un riesgo elevado de mortalidad si comparado con MP único.

El significado de la extensión de los MP es controversial. En muchos centros alrededor del mundo no forma parte del reporte histopatológico de una PR. En el consenso de la ISUP, se documentó que solamente alrededor del 40% de los patólogos incluían la extensión de los MP en informe patológico. Aunado a esto, no existe una definición establecida para diferenciar márgenes focales de extensos. Epstein, et al., reportaron los MPE cuando existen dos áreas o más de extensión del tumor⁴⁴. Esto puede representarse por dos o más laminillas con MP. Lake, et al., consideran MPF cuando la extensión del tumor a la tinta es menor o igual a 3 mm Y MPE cuando es mayor a 3 mm³². Ellos encontraron una supervivencia libre de enfermedad de 84%, 64% y 38% para MN, MPF y MPE respectivamente. Asimismo en el análisis multivariado que llevaron a cabo, la presencia de MP y su extensión fue un factor independiente para RB. Babaian, et al., definieron los márgenes de la misma manera y confirmaron los hallazgos. En este caso los MPF tenían una recurrencia global del 14%, a diferencia de los MPE en los cuales fue de 53%⁴⁵.

Durante la reevaluación de las laminillas de los pacientes con MP, 7 de ellos fueron reclasificados como MN. Esto se explica por el hecho de que un solo patólogo experto en CAP revisó minuciosamente el material a diferencia de los reportes originales, los cuales involucraban más patólogos y no todos necesariamente con la misma experiencia. Por este motivo se recomienda que en los centros donde se realicen PR para tratar el CAP, se cuente con personal especializado para revisar dichas piezas patológicas con el objetivo de tener una percepción de la enfermedad más acorde con la realidad.

Los pacientes con MP tienen una disminución en la SLRB comparado con los que tienen MN. De acuerdo a Budäus L, et al³⁶, la presencia de MP en la pieza patológica aumenta en términos absolutos la RB en un 12% a 18%. Traducido a riesgo de RB, refieren que éste aumenta de 1.4 a 2.9 veces comparando MP vs MN. En nuestra serie encontramos una diferencia significativa en la SLRB entre pacientes con MN vs MP. La SLRB a 5 y 10 para el grupo de MN fue de 64% y 60% respectivamente comparado con 42% y 41% para el grupo de MP ($p=0.0008$). En el análisis multivariado que evaluó los factores asociados a una menor SLRB, el APE preoperatorio, el Gleason y estadio patológicos fueron los que tuvieron una asociación independiente. La presencia de MP no tuvo impacto como factor independiente. El hecho de tener un Gleason ≥ 8 confirió un riesgo 2.26 veces mayor para presentar RB.

A pesar de que los MP se asocian a un aumento de la RB, ésta representa un evento temprano en la historia natural de la enfermedad con resultados heterogéneos difíciles de interpretar. Por este motivo el impacto de los MP se debe de evaluar en la SCE. Existen muy pocos estudios que han reportado el impacto de los MP en la SCE. En uno de ellos se demostró que la presencia de MP es un factor independiente de SCE, aumentando el riesgo en un 70%³⁷. En nuestro análisis, la SCE a 5 y 10 años para el grupo de MN fue de 99% y 94% respectivamente. En el grupo con MP encontramos una SCE a 5 años de 89% y de 76% a 10 años con una diferencia significativa entre ambos ($p=0.004$). Cuando realizamos el análisis multivariado los únicos dos factores asociados a un incremento en la mortalidad fueron el estadio patológico y la presencia de MP. Esta última fue la que confirió el mayor riesgo de mortalidad, incluso más que el estadio patológico (3.86 vs 2.27).

Como mencionamos previamente, los MP no fueron un factor independiente para RB, sin embargo fueron el más importante contribuyente a una menor SCE. Esto último señala que el cirujano tiene en sus manos la capacidad de influir en la supervivencia de los pacientes tratados con PR por CAP localizado, ya sea para bien en caso de MN o en su defecto contribuir a un desenlace fatal si el patólogo nos reporta MP. El hecho de que los MP en la pieza patológica aumenten el riesgo de fallecimiento por CAP nos hace orientar nuestra percepción de la enfermedad en una manera distinta, ya que tenemos que enfocarnos en valorar el impacto de todos los factores pronósticos adversos ya conocidos que tienen en la mortalidad más que en la RB. Esta última tiene

un comportamiento muy errático y no existe una relación directa entre RB y muerte. Por el contrario, todos los pacientes que fallecieron por CAP después de PR tuvieron RB en algún momento de la evolución de la enfermedad.

Nuestro estudio tiene la limitante de ser retrospectivo y de contar con un número limitado de pacientes. Sin embargo el hecho de que se haya encontrado una relación entre la presencia de MP y mortalidad le confiere valor. Esto nos abre las puertas a la realización de otros estudios y nos sugiere que tenemos que enfocarnos menos en la enfermedad bioquímica, ya que no conocemos su comportamiento real.

CONCLUSIONES

La presencia de MP en la pieza patológica de pacientes tratados con PR por CAP localizado disminuye la SCE. Se debe de tener esto en cuenta al momento de realizar este tipo de procedimientos, ya que los MP se relacionan con la técnica quirúrgica y por consiguiente son un factor que se puede modificar dejando la evolución de la enfermedad a características intrínsecas del tumor como son el Gleason, el estadio patológico y el APE.

GLOSARIO

APE: antígeno prostático específico.

BT: braquiterapia.

CAP: cáncer de próstata.

DE: disfunción eréctil.

Gy: Gray, unidad de radiación.

ISUP: Sociedad Internacional de Urología Patológica

IU: incontinencia urinaria.

MN: márgenes negativos.

MP: márgenes positivos.

MPE: márgenes positivos extendidos.

MPF: márgenes positivos focales.

PR: prostatectomía radical.

RB: recurrencia bioquímica.

RT: radioterapia.

SCE: supervivencia cáncer específica.

SG: supervivencia global.

SLRB: supervivencia libre de recurrencia bioquímica.

TR: tacto rectal.

USG-TR: ultrasonido transrectal.

VA: vigilancia activa.

RELACION DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Localización de los MP

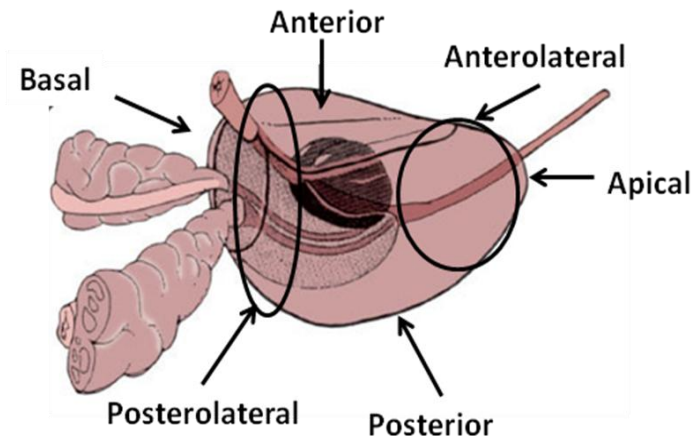


Figura 2. SLRB en pacientes con MN y MP

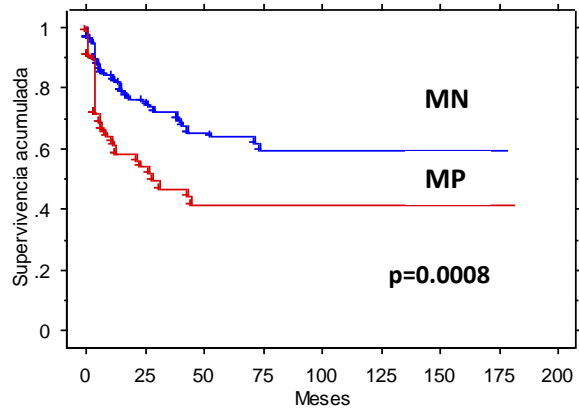


Figura 3. SCE en pacientes con MN y MP

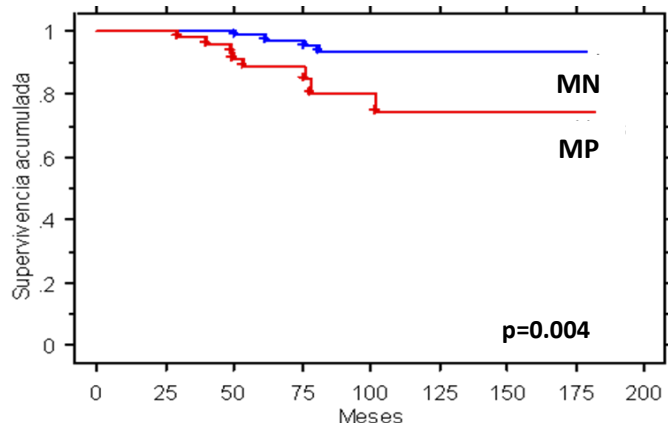


Tabla 1. Número y Localización de Márgenes Positivos	
Número de Márgenes Positivos	
Único	39
Múltiples	41
Localización	Número
Apical	39
Basal	21
Anterior	23
Posterior	31
Anterolateral	6
Posterolateral	12

Tabla 2. Características Preoperatorias e Histopatológicas			
	Márgenes Negativos n = 207	Márgenes Positivos n = 104	Valor de p
Edad (años)	64.7 ± 6.5	63.7 ± 7.1	0.2
APE Preoperatorio (ng/ml)	11.1 ± 9.1	15.5 ± 15.1	0.001
Estadio Patológico			
pT2	159 (76.8%)	55 (52%)	0.0002
pT3a	20 (9.6%)	15 (14.4%)	
pT3b	21 (10.1%)	26 (25%)	
N+	7 (3.4%)	8 (7.7%)	
Gleason Patológico			
≤ 6	110 (53.1%)	33 (31.7%)	< 0.0001
7	72 (34.8%)	36 (34.6%)	
≥ 8	25 (12.1%)	35 (33.6%)	
N+: ganglios positivos.			

Tabla 3. Análisis univariado y multivariado para predecir el riesgo de SLRB			
	Univariado	Multivariado	
	Valor de p	RM [IC 95%]	Valor de p
APE \geq 10	<0.0001	1.75 [1.15 – 2.68]	0.009
Gleason definitivo \geq 8	<0.0001	2.26 [1.42 – 3.58]	0.0005
Márgenes quirúrgicos	0.001	1.20 [0.78 – 1.83]	0.39
Estadio patológico	<0.0001	1.32 [1.08 – 1.62]	0.006

Tabla 4. Análisis univariado y multivariado para predecir el riesgo de SCE			
	Univariado	Multivariado	
	Valor de p	RM [IC 95%]	Valor de p
APE ≥ 10	0.05	2.14 [0.42 – 10.85]	0.35
Gleason definitivo ≥ 8	0.01	1.12 [0.32 – 3.87]	0.85
Márgenes quirúrgicos	0.01	3.68 [1.05 – 12.85]	0.04
Estadio patológico	0.0001	2.27 [1.31 – 3.92]	0.003

BIBLIOGRAFIA

1. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=484>.
2. <http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/RHNM>.
3. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006. Bethesda (MD): National Cancer Institute. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/index.html.
4. Shteynshlyuger A, Andriole GL. Prostate cancer: To screen or not to screen? Urol Clin N Am 2010; 37: 1-9.
5. Hugosson J, Aus G, Becker C, et al. Would prostate cancer detected by screening with prostate-specific antigen develop into clinical cancer if left undiagnosed? A comparison of two population-based studies in Sweden. BJU Int 2000; 85(9): 1078-84.
6. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med 1987; 317(15):909-16.
7. Polascik TJ, Oesterling JE, and Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery – what we have learned and where we are going. J Urol 1999; 162 (2): 293-306.
8. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Eng J Med 2009; 360(13): 1310-9.

9. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1320-8.
10. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280(11):969-74.
11. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors UICC International Union Against Cancer. 7^a ed. Wiley-Blackwell 2009 Dec; pag. 243-48.
12. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, et al. Guidelines on Prostate Cancer. Update March 2009. European Association of Urology.
13. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: A review. *Curr Urol Rep* 2010; 11:165–71.
14. Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A, et al. Insignificant prostate cancer and active surveillance: From definition to clinical implications. *Eur Urol* 2009; 55: 1321-32.
15. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, et al. Pathological and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994; 271: 368-74.
16. Dall'Era MA, Cooperberg MR, Chan JM, et al. Active surveillance for early-stage prostate cancer. Review of the current literature. *Cancer* 2008; 112:1650–9.

17. Niemierko A, Urie M, Goitein M. Optimization of 3D radiation therapy with both physical and biological endpoints and constraints. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:99-108.
18. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(5): 1405-18.
19. Ash D, Flynn A, Batterman J, et al. 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.
20. Potters L, Klein EA, Kattan MW, et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol* 2004; 71(1):29-33.
21. Han M, Partin AW, Zahurak M, et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003; 169(2):517-23.
22. Schaeffer EM, Loeb S, and Walsh PC. The case for open radical prostatectomy. *Urol Clin N Am* 2010; 37:49-55.
23. Paul A, Ploussard G, Nicolaiew N, et al. Oncologic outcome after extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: midterm follow-up of 1115 procedures. *Eur Urol*. 2010; 57(2):267-72.

24. Coelho RF, Chauhan S, Palmer KJ, et al. Robotic-assisted radical prostatectomy: a review of current outcomes. *BJU Int.* 2009; 104(10):1428-35.
25. Han M, Partin AW, Pound CR, et al. 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(3): 555-65.
26. Swanson GP, Basler JW. Prognostic factors for failure after prostatectomy. *Journal of Cancer* 2011; 2: 1-19.
27. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, et al. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2005; 216:34-63.
28. Montironi R, Cheng L, Mazzucchelli R, et al. Pathological definition and difficulties in assessing positive margins in radical prostatectomy specimens. *BJU Int* 2009; 102:286-88.
29. Swanson GP, Lerner SP. Positive margins after radical prostatectomy: Implications for failure and role of adjuvant treatment. *Urol Oncol* 2011; 18: bajo impresión.
30. Tan PH, Cheng L, Srigley JR, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 5: surgical margins. *Modern Pathology* 2011; 24:48-57.

31. Blute ML, Bostwick DG, Bergstralh EJ, et al. Anatomic site-specific positive margins in organ-confined prostate cancer and its impact on outcome after radical prostatectomy. *Urology* 1997; 50:733-39.
32. Lake AM, Change H, Wood Jr DP. Focal positive surgical margins decrease disease-free survival after radical prostatectomy even in organ-confined disease. *Urology* 2010; 76:1212-17.
33. Eastham JA, Kuroiwa K, Ohori M, et al. Prognostic significance of location of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urology* 2007; 70:965-69.
34. Saether T, Sorlien LT, Viset T, et al. Are positive surgical margins in radical prostatectomy specimens an independent prognostic marker? *Scand J Urol Nephrol* 2008; 42:514-21.
35. Sofer M, Hamilton-Nelson KL, Civantos F, et al. Positive surgical margins after radical prostatectomy: the influence of site and number on progression. *J Urol* 2002; 167:2453-56.
36. Budäus L, Isbarn H, Eichelberg C, et al. Biochemical recurrence after radical prostatectomy: Multiplicative interaction between surgical margins status and pathological state. *J Urol* 2010; 184:1341-46.
37. Wright JL, Dalkin BL, True LD, et al. Positive surgical margins at radical prostatectomy predict prostate cancer specific mortality. *J Urol* 2010; 183:2213-18.

38. Harnden P, Shelley MD, Coles B, et al. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8:411-19.
39. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*. 2006; 24(24): 3973-78.
40. Chuang AY, Nielsen ME, Hernandez DJ, et al. The significance of positive surgical margin in areas of capsular incision in otherwise organ confined disease at radical prostatectomy. *J Urol* 2007; 178(4):1306-10.
41. Han M, Partin AW, Chan DY, et al. An evaluation of the decreasing incidence of positive surgical margins in a large retropubic prostatectomy series. *J Urol* 2004; 171:23-6.
42. Smith Jr JA, Chan RC, Chang SS, et al. A comparison of the incidence and location of positive surgical margins in robot assisted laparoscopic radical prostatectomy and open retropubic radical prostatectomy. *J Urol* 2007; 178:2385-89.
43. Rodríguez-Covarrubias F, Larré S, Dahan M, et al. Prognostic significance of microscopic bladder neck invasion in prostate cancer. *BJU Int* 2008; 103:758-61.
44. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, et al. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:286-92.

45. Babaian RJ, Troncoso P, Bhadkamkar VA, et al. Analysis of clinicopathologic factors predicting outcome after radical prostatectomy. *Cancer* 2001; 91:1414-22.