



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"



*“Morbimortalidad en pacientes con cáncer de próstata
localizado, con alto riesgo de recurrencia, tratados con
prostatectomía radical.”*

TESIS

QUE PRESENTA:

Dr. Juan Carlos Bárcena Ugalde

Para obtener el grado de Especialista en

Urología

Asesores: Dr. Octavio Francisco Hernández Ordoñez

Dr. Luis Carlos Sánchez Martínez

MEXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DR. JESÚS ARENAS OSUNA
Jefe de División de Educación en Salud

DR. OCTAVIO FRANCISCO HERNANDEZ ORDOÑEZ
Profesor Titular del Curso de Especialidad de Urología Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional "La Raza"

DR. JUAN CARLOS BÁRCENA UGALDE
Residente de 5to. Año de Urología Hospital de Especialidades Centro Médico
Nacional "La Raza"

No. R-2013-3501-77

ÍNDICE

Resumen	4
Introducción	6
Material y Métodos	18
Resultados	19
Discusión	23
Conclusiones	26
Bibliografía	27
Anexos	29

MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO, CON ALTO RIESGO DE RECURRENCIA, TRATADOS CON PROSTATECTOMÍA RADICAL.

OBJETIVO: Identificar el período libre de enfermedad y la morbimortalidad asociada de pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo manejados con prostatectomía radical en el servicio.

MATERIAL Y MÉTODOS: estudio observacional, retrospectivo de casos y controles anidados en una cohorte. En el periodo comprendido entre Marzo de 2006 y Marzo de 2011. Se llevó el seguimiento de los pacientes formando grupos según factores de riesgo (APE, estadio clínico y Gleason) y se analizaron variables de cada uno (sangrado transquirúrgico, fibrosis de cuello vesical e incontinencia urinaria). La supervivencia y la recurrencia bioquímica se calculó mediante el método de Kaplan Meier.

RESULTADOS: Se revisaron 110 pacientes, formando grupos según factores de riesgo; quedando 40 pacientes con 3 factores de riesgo, 33 pacientes con 2 factores de riesgo y en el tercer grupo 37 pacientes con un factor de riesgo. La mediana de edad fue de 63 años.

La recurrencia bioquímica global fue de 107 (97.3%) pacientes, el periodo libre de enfermedad de 15.57 meses. La supervivencia global fue de 40.49 meses con mortalidad de 86 pacientes (78.2%).

CONCLUSIONES: En el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza”, la recurrencia y supervivencia observada en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo de recurrencia manejados con prostatectomía radical en los grupos de tres y dos factores de riesgo fue menor a lo reportado a nivel mundial, sin embargo en el grupo con un factor de riesgo fue similar a lo reportado.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata, riesgo de recurrencia bioquímica, prostatectomía radical.

MORBIMORTALITY IN PATIENTS WITH LOCALIZED PROSTATIC CANCER WITH HIGH RECURRENCE RISK, TREATED WITH RADICAL PROSTATECTOMY

OBJECTIVE: Identify the illness free period and morbimortality associated in patients with high risk localized prostatic cancer, managed by the service with radical prostatectomy.

MATERIAL AND METHODS: An observational, retrospective of cases and controls study has been made, analysed in a cohort in a period between March of 2006 and March of 2011. The tracing of the patients was made by groups according to risk factors (SPA, clinical state and Gleason) and also the variables of each one were analysed (trans-surgical bleeding, bladder neck fibrosis and incontinence). The survival and biochemical recurrence were calculated by Kaplan Meier method.

RESULTS: 110 patients were studied, according to risk factor groups; the groups were: 40 patients with 3 risk factors, 33 with 2 risk factors and a third group of 37 patients with one risk factor. The average age was 63 years old.

The global biochemical recurrence was of 107 (97.3%) patients, the illness free period was of 15.57 months. The global mortality was of 86 patients (78.2%) and the survival of 40.49 months.

CONCLUSIONS: In the “Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza”, the observed recurrence and survival in patients with high recurrence risk prostatic cancer managed with radical prostatectomy in the groups of three and two risk factors were less than worldwide reported, however, in the one risk factor group the results were similar to reported.

KEY WORDS: prostatic cancer, Biochemical recurrence risk, Radical prostatectomy.

INTRODUCCION

La próstata es un órgano pequeño de 20 gramos de peso. El modelo anatómico que hoy se acepta es el descrito por McNeal en 1968 en el que considera la uretra como punto de referencia. La uretra presenta una angulación de 35 grados aproximadamente en la mitad de la próstata⁽¹⁾. Esta angulación divide la uretra en 2 porciones: proximal y distal, de unos 15 mm de longitud cada una; el verumontánum queda incluido en la uretra distal. En su modelo anatómico distingue 3 zonas glandulares en la próstata: periférica, central y de transición, y una zona no glandular o estroma fibromuscular anterior^(1,2).

La zona periférica forma la parte posterior, lateral y apical de la glándula prostática, llegando por la parte anterior hasta fusionarse con el estroma fibromuscular anterior. Constituye un 70% del tejido glandular prostático.

La zona central forma la base de la glándula prostática y constituye aproximadamente el 25% del tejido glandular. Las vesículas seminales y la ampolla de los conductos deferentes penetran en la zona central por su parte cefálica, uniéndose en su interior para formar los conductos eyaculadores que recorrerán toda la zona central hasta desembocar en el verumontánum^(1,2).

La zona de transición, antes de que se desarrolle la hipertrofia benigna, constituye aproximadamente el 5% del tejido glandular prostático y está formada por un lóbulo en cada lado de la uretra proximal⁽³⁾.

El estroma fibromuscular anterior constituye aproximadamente el 33% del volumen total de la próstata. Es una zona no glandular que forma la superficie anterior de la próstata. En su porción cefálica se fusiona con las fibras musculares del cuello vesical, mientras que en su porción distal lo hace con las fibras del esfínter uretral externo⁽³⁾.

La cápsula prostática es considerada como una condensación del estroma fibromuscular. Esta cápsula es inexistente a nivel del ápex, difícil de precisar en la base prostática e inseparable de la porción glandular de la próstata. El espesor de

la cápsula varía entre 0.5 y 2 mm.

A la altura del ápex prostático, donde no existe cápsula, aparece un área anatómicamente más débil denominada área trapezoidal, cuyo límite anterior es la uretra membranosa, el posterior es la pared rectal, proximalmente la zona periférica del ápex y distalmente el músculo rectouretral.

El cáncer de próstata se origina en el 70% de los casos en la zona periférica, entre el 15- 20% en la zona transicional y entre el 5 y el 10% en la zona central. Es multicéntrico en aproximadamente el 70%^(1,2,3).

Epidemiología

En la actualidad, el cáncer de próstata es el cáncer más frecuente en el hombre^(1,4). En Estados Unidos de América y en México es la segunda causa de muerte por cáncer después del cáncer de pulmón.

La incidencia es variable en los distintos países. Es mayor en países occidentales desarrollados, que en países en vías de desarrollo^(1,4). La incidencia en México es de 31 nuevos casos cada año por cada 100 000 varones. Más del 65% de los casos son diagnosticados en hombres mayores de 65 años; un millón y medio de hombres con edades comprendidas entre 50 y 75 años constituyen un grupo de riesgo^(1,4,5,8).

La prevalencia en la población, se desconoce; pero se trata de un tumor que aumenta progresivamente con la edad. En estudios sobre autopsias se ha encontrado que el 10.6% en los varones de 50 a 59 años, el 43.6% entre los 80 y 89 años y el 83% de los varones de 90 a 99 años tienen cáncer de próstata^(1,4,6,8).

Diagnóstico

Antígeno prostático específico (APE)

Es actualmente el más importante de todos los marcadores tumorales y ha sido utilizado en todos los aspectos del manejo del cáncer prostático, incluyendo

diagnóstico, etapificación, seguimiento y monitorización post-tratamiento. Su uso masivo en detección precoz que comenzó a mediados de los ochenta en Estados Unidos, se tradujo en un marcado incremento de la incidencia de la enfermedad que alcanzó su punto máximo a comienzo de los 90, para luego estabilizarse en un nivel más bajo, pero aun significativamente más elevado que antes de su introducción⁽⁷⁾.

El antígeno prostático específico es una glicoproteína producida solamente por las células epiteliales prostáticas, su peso molecular es 30,000 Da y su composición (249 aminoácidos, 7% de hidratos de carbono) es muy similar a las proteasas de la familia de las calicreínas. Su función fisiológica es la licuefacción del coágulo seminal^(1,6). La concentración más alta de antígeno prostático específico en el organismo se encuentra en el lumen de las glándulas prostáticas. Se piensa que la membrana basal de estas glándulas, el estroma, la membrana basal capilar y las células endoteliales capilares actuarían como barreras entre el lumen prostático y el capilar, y en consecuencia prevendrían el paso de antígeno prostático específico al torrente circulatorio. Este proceso se vería facilitado en ciertas condiciones patológicas que alterarían la continuidad de estas barreras como pueden ser: cáncer, hiperplasia benigna, o procesos inflamatorios de la glándula, aumentando de esta manera el nivel sérico de antígeno prostático específico^(6,8).

Un nivel sérico de antígeno prostático específico mayor de 4 ng/ml es considerado anormalmente elevado^(1,6,12). Este valor es generalmente usado como punto de corte para la indicación de biopsia, diagnosticándose cáncer en más de un tercio de los pacientes con antígeno prostático específico mayor a 4 ng/ml ya sea en la biopsia inicial o en las siguientes^(8,9). Sin embargo, el estudio de los especímenes quirúrgicos de los pacientes sometidos a prostatectomía radical muestra que el cáncer se ha extendido más allá de la cápsula prostática en un tercio de los hombres con niveles séricos de antígeno prostático específico entre 4 y 10 ng/ml y en más de la mitad de aquellos con APE mayor de 10 ng/ml.^(8,10)

La determinación en sangre del antígeno prostático específico en la analítica de rutina en hombres mayores de 50 años y la mayor sensibilización con el problema

del cáncer prostático que hace que cada vez más hombres realicen revisiones urológicas periódicas, están aumentando el número de diagnósticos de cáncer prostático en fases precoces de su evolución⁽¹⁰⁾.

Tacto rectal

Tiene la ventaja de su simplicidad y costo mínimo; sin embargo, es un examen operador-dependiente. En este examen se busca la palpación de nódulos, asimetría glandular y fijeza a tejidos vecinos. Cuenta con una sensibilidad del 55-69%, especificidad de 89 – 97% y valor predictivo positivo de 11 – 26%^(10,12).

Ecografía Transrectal.

Constituye un buen método para la valoración del volumen prostático y para la realización de la biopsia ecodirigida múltiple aleatoria y de las zonas sospechosas, pero no se recomienda como test de cribaje inicial. Se ha de tener en cuenta que un 30-57% de las lesiones hipoecoicas no son tumores⁽¹¹⁾. Se ha estimado que la ecografía transrectal presenta una sensibilidad para el diagnóstico del cáncer de próstata del 70-92%, una especificidad del 40-65% y un valor predictivo positivo del 17-35%, lo que limita su utilidad para la detección precoz del cáncer de próstata⁽¹¹⁾.

Biopsia transrectal de próstata

La necesidad de una biopsia de próstata ha de determinarse en función de la concentración de antígeno prostático específico, un tacto rectal sospechoso o ambos. También debe tenerse en cuenta la edad biológica del paciente, las posibles enfermedades concomitantes y las consecuencias terapéuticas^(1,5,11,12).

Ahora se considera que la norma asistencial es la práctica de biopsias de próstata guiadas por ecografía. Aunque se utiliza un abordaje transrectal en la mayoría de las biopsias de próstata, algunos urólogos prefieren emplear un acceso perineal. Las tasas de detección de cáncer en biopsias de próstata perineales son equivalentes a las obtenidas mediante biopsia transrectal.

Reporte histopatológico de la biopsia

El diagnóstico de cáncer de próstata se basa en el examen histológico. Sin embargo, la inmunotinción también puede ser útil. Han de contemplarse técnicas de tinción auxiliares y cortes adicionales cuando se identifique una lesión glandular sospechosa ⁽¹³⁾.

La puntuación de Gleason de cánceres detectados en una biopsia de próstata corresponde al grado de Gleason del componente de carcinoma predominante, más el mayor grado, con independencia de la extensión. Cuando el carcinoma consta en gran medida de un carcinoma de grado 4/5, ha de ignorarse la identificación de una porción pequeña (< 5% del carcinoma) de glándulas de grado 2 o 3 de Gleason ⁽¹³⁾. En las biopsias de próstata no debería darse un diagnóstico de puntuación de Gleason 4 o inferior ^(12,13). Ha de comunicarse la presencia de carcinoma intracanalicular y extensión extraprostática. Además de una descripción de las características de carcinoma en cada foco de biopsia, debe proporcionarse una puntuación de Gleason global en función de los hallazgos en las biopsias individuales ⁽¹⁴⁾. La presencia de invasión perineural se describe con frecuencia ⁽¹⁵⁾. La proporción (%) o longitud (mm) de la afectación tumoral por foco de biopsia se correlaciona con el volumen tumoral, la extensión extraprostática y el pronóstico tras la prostatectomía ^(15,17), por lo que debe registrarse. La extensión de un único foco pequeño de adenocarcinoma, que se identifica en tan sólo una de las biopsias, debe indicarse claramente (por ejemplo, < 1 mm o < 1%), dado que podría ser una indicación de una evaluación diagnóstica adicional antes de elegir el tratamiento.

Estadificación.

Se utiliza la clasificación TNM y se valoran las siguientes categorías: categoría T por exploración física, categoría N por exploración física y técnicas de imagen y la categoría M por exploración física, técnicas de imagen ^(1,2,3,10,11,14,20).

T

TX: No se puede evaluar el tumor primario

T0: No existen signos de tumor primario.

T1: Tumor no evidente clínicamente, no palpable, no visible por técnicas de imagen.

T1a: Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor o igual al 5% del tejido resecado.

T1b: Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor del 5% del tejido resecado.

T1c: Tumor identificado mediante punción biopsica (por ejemplo a consecuencia de un PSA elevado).

T2: Tumor limitado a la próstata.

T2a: Tumor que afecta a un lóbulo.

T2b: Tumor que afecta a los dos lóbulos.

T3: Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática.

T3a: Extensión extracapsular unilateral o bilateral.

T3b: Tumor que invade vesículas seminales.

T4: Tumor fijo que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica.

N

Nx: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N0: No se demuestran metástasis ganglionares regionales.

N1: Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

M

Mx: No se pueden evaluar las metástasis a distancia.

M0: No hay metástasis a distancia

M1: Metástasis a distancia:

M1a: Ganglios linfáticos no regionales

M1b: Hueso

Clasificación de los pacientes según grupos de riesgo de recidiva

La más utilizada entre todas estas clasificaciones es la realizada por D'Amico^(1,3,18), la cual ha sido la más práctica. Se considera la más sencilla de utilizar con resultados comparables a las más sofisticadas.

Esta clasificación define tres grupos de riesgo para pacientes con cáncer de próstata, el de bajo riesgo que comprende un nivel de antígeno prostático específico menor a 10 ng/ml, Gleason menor a 7 y un estadio clínico menor a T2, el de riesgo intermedio que comprende un nivel de antígeno prostático específico mayor a 10 ng/ml pero menor a 20 ng/ml, Gleason mayor a 7, pero menor de 8 y un estadio clínico menor a T3, y siendo el grupo que nos interesa el de alto riesgo; clasificado como los pacientes con un nivel de antígeno prostático específico mayor a 20 ng/ml, Gleason entre 8-10 o un estadio clínico T3 o mayor^(1,3,18,19).

Tratamiento

Los tratamientos curativos del cáncer de próstata localizado, actualmente aceptados son la prostatectomía radical, la radioterapia externa y la braquiterapia. La ausencia de estudios prospectivos randomizados que comparen los resultados

obtenidos con estos tres tratamientos, hace que sus indicaciones se basen en estudios comparativos, retrospectivos con estratificaciones, según factores pronósticos conocidos, utilizando análisis actuariales.

En algunos casos concretos se puede contemplar la hormonoterapia o la observación armada como opciones de manejo del paciente. Otros tratamientos que parecen ser efectivos en el control de la enfermedad son la crioterapia, los ultrasonidos de alta frecuencia o la radiofrecuencia intersticial, aunque no están ampliamente aceptados o carecen de un seguimiento adecuado.

Prostatectomía radical

Actualmente, la prostatectomía radical sigue siendo el tratamiento de elección del cáncer de próstata localizado. En Estados Unidos aproximadamente el 50% de los pacientes eligen como tratamiento la prostatectomía radical y en general, estos hombres son más jóvenes y gozan de mejor salud, que los pacientes que escogen radioterapia.

La prostatectomía radical ofrece excelentes resultados en los pacientes con cáncer de próstata confinado en la glándula prostática o en el tejido periprostático inmediato. En un ensayo elaborado por múltiples centros, se obtuvo una supervivencia causa específica a 10 años después de prostatectomía radical del 94%, 80% y 77% para los pacientes de bajo, intermedio y alto riesgo, respectivamente.

Otros estudios en los que se han valorado los resultados en función del control de antígeno prostático específico post-cirugía, han mostrado una probabilidad actuarial a 10 años de mantener el valor de antígeno prostático específico indetectable del 10-80%. Se determinaron el estadio, el volumen tumoral y el Gleason como los factores asociados al éxito de la prostatectomía radical.

En un análisis de 2,402 pacientes con cáncer de próstata estadios T1-T2, en el

que se evaluaron los resultados según intención de tratar con prostatectomía radical, se obtuvo una supervivencia libre de enfermedad del 84%, 74% y 66% a los 5, 10 y 15 años respectivamente. La probabilidad de recidiva aumentaba en función del estadio, el Gleason y el antígeno prostático específico pre-tratamiento.

Un 14%-35% de los pacientes necesitarán un segundo tratamiento dentro de los 2-5 años posteriores a la prostatectomía. La tasa de detección de recidiva local con biopsia transrectal es del 38%-55%. Un tercio de estos pacientes requieren múltiples biopsias antes de obtener una biopsia positiva para tumor.

Radioterapia externa

De acuerdo con las series publicadas en las últimas 3 décadas, el control clínico local a 10 años del cáncer de próstata localizado tratado con radioterapia convencional oscila entre 85%-96% para los estadios T1-T2 y entre 58%-65% para los estadios T3-T4.

En general, los resultados obtenidos a largo plazo en los estadios T1-T2a son comparables a los obtenidos con prostatectomía radical y las curvas de supervivencia que se derivan de estos resultados son superponibles a las generadas a partir de las tablas de supervivencia según la edad de hombres sanos.

Se debe ser cauto al considerar los resultados que hacen referencia al control local, y tener en cuenta estudios de la década de los 90, como por ejemplo el publicado por el grupo de Standford, en el que se analiza el porcentaje de biopsias positivas en pacientes clínicamente libres de enfermedad. En este estudio, se practicaron biopsias post-irradiación en 203 pacientes (estadios T1-T3) sin evidencia de enfermedad; la biopsia fue positiva para tumor en 139 pacientes (68%), lo que demuestra el alto porcentaje de pacientes con enfermedad subclínica persistente.

Algunos autores han considerado que los resultados obtenidos con cirugía y radioterapia son comparables durante los primeros 10 años de seguimiento y que,

a partir de este momento, la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad y de la supervivencia global, decae rápida y selectivamente en el grupo de pacientes tratados con radioterapia. Evidentemente, esta afirmación es difícil de mantener, si se tienen en cuenta los sesgos de selección de los pacientes concernientes a edad, patología asociada y factores pronósticos más favorables en las series quirúrgicas. Además, existen datos publicados que indican igual supervivencia a 15 años para tumores estadio T2a, tratados tanto con radioterapia como con cirugía.

Braquiterapia

La braquiterapia intersticial de baja tasa de dosis como tratamiento exclusivo, ofrece unos resultados excelentes en pacientes con cáncer de próstata localizado, con factores de buen pronóstico (grupo de bajo riesgo). En este grupo, la combinación con radioterapia externa no ha ofrecido ningún beneficio^(1,4,8).

En pacientes con factores de riesgo intermedio, con Gleason 7 y PSA < 10 ng/ml el tratamiento con implante permanente exclusivo, sería una opción razonable, sobretodo si se tiene en cuenta, que a pesar de aumentar la probabilidad de afectación extracapsular, en el 90% de los casos la enfermedad no superaría un radio de 3 mm^(18,19,20).

En este grupo, muchos autores abogan por la realización de tratamiento combinado de radioterapia externa y sobredosis con braquiterapia, ya sea con implante permanente, tratamiento del cual ya se han comunicado resultados a 15 años, o con implante temporal con braquiterapia de alta tasa de dosis con iridio, con resultados prometedores a 5 años. Algunos autores reportan resultados diferentes cuando se compara pacientes con Gleason 3+4 versus Gleason 4+3 tratados con implante permanente, obteniéndose un control bioquímico a 5 años de 78.4% vs 56.7% respectivamente. Con estos resultados sugieren que en pacientes de riesgo intermedio con Gleason 3+4 podrían tratarse con braquiterapia exclusiva⁽²¹⁾.

La utilización en los implantes de I-125 o de Pd 103 no ha demostrado diferencias significativas, a pesar de que inicialmente se consideró la utilización del Pd en tumores de alto grado por tener un tiempo de vida media menor (17 días) que el I-125 (60 días)⁽²¹⁾.

En pacientes con Gleason ≥ 8 , la braquiterapia exclusiva es realmente controvertida y la mayoría de autores consideran su realización como tratamiento de sobredosis después de radioterapia externa para realizar escalada de dosis, ya sea con implante con semillas o con alta tasa de dosis con iridio. Esta misma indicación sería válida para el cáncer de próstata localmente avanzado^(20,21).

Terapia hormonal

Es el pilar del tratamiento de cáncer prostático metastásico. Los andrógenos son fundamentales para el crecimiento y funcionamiento de las células prostáticas.

Son producidos mayoritariamente en los testículos (95%) y en la glándula suprarrenal (5%).

La forma más simple de emplear hormonoterapia es mediante la castración quirúrgica, que cuando se realiza respetando la albugínea en nuestro medio, la denominamos resección subalbugínea ⁽¹⁹⁻²¹⁾.

La castración también puede efectuarse con métodos farmacológicos, siendo los más difundidos, el uso de agonistas del LHRH y los bloqueadores androgénicos, como la flutamida. Los estrógenos actúan en el eje hipotálamo- hipófisis y el ketoconazol (antimicótico) como antiandrógeno.

Basados en el hecho de que las glándulas adrenales continúan produciendo andrógenos después de una castración médica o quirúrgica, estrategia conocida como bloqueo androgénico máximo, algunos estudios posteriores no evidenciaron mayor eficacia ni aumento de sobrevida, que la terapia hormonal sola, con menos tolerancia del paciente^(20,21).

Vigilancia

Algunos autores han considerado la vigilancia sin tratamiento, como una opción razonable en pacientes de edad avanzada (esperanza de vida inferior a 10 años) con cáncer de próstata localizado asintomático con tumores de pequeño volumen y de buen pronóstico (densidad de PSA < 0.15 ng/ml, Gleason \leq 6, \leq 3 cilindros de la biopsia infiltrados por tumor y \leq 50% del cilindro invadido), sin reducir la esperanza de vida, según señalan estudios retrospectivos y prospectivos⁽²⁰⁻²¹⁾.

Los estudios de abstención terapéutica realizados en la época previa a la utilización del PSA han mostrado una supervivencia causa específica a los 10 años oscilando entre 85- 90%, pero otros autores han publicado peores resultados, con supervivencia global del 15% y supervivencia causa específica del 42% a los 10 años; ésta última desciende a un 4% en los estadios T3-T4⁽²⁰⁻²¹⁾.

En México y en el Mundo el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata localizado, de alto riesgo de recurrencia bioquímica, sigue sin establecerse de manera definitiva y un tratamiento óptimo no está claro. El manejo con medicamentos que bloquean hormonalmente a pacientes de alto riesgo es probablemente el más utilizado en nuestro Hospital de Especialidades de La Raza; sin embargo, es la peor opción, ya que el control local es factor decisivo en la progresión metastásica. Otro tratamiento probado es la combinación de radioterapia con hormonoterapia con buenos resultados. Actualmente en el mundo de la urología se voltea hacia el tratamiento quirúrgico como primera opción de tratamiento de estos pacientes, porque procura un buen control local, define la extensión local de la enfermedad y determina la necesidad y los posibles tratamientos complementarios.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se llevó a cabo en el servicio de Urología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Es un estudio retrospectivo, observacional, de casos y controles que comprendió del mes de Marzo de 2006 a Marzo de 2011, se incluyeron 110 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata localizado de alto riesgo de recurrencia que fueron manejados con prostatectomía radical.

Se tomaron como factores de riesgo el antígeno prostático específico $\geq 20\text{ng/dl}$, estadio clínico T3 y grado de Gleason ≥ 8 ; formando con esto grupos de acuerdo a la cantidad de factores de riesgo que presentaban los pacientes al momento del diagnóstico. Fueron eliminados del estudio aquellos pacientes que faltaron a una consulta de revisión, al confirmarse el fallecimiento o abandono del seguimiento.

Se describieron las variables con medidas de tendencia central y dispersión, acorde al tipo de variable. La homogeneidad entre grupos se calculó mediante ji cuadrada para las variables nominales, siendo considerados como homogéneos los valores de $p < 0.05$. Se utilizó el análisis no paramétrico de Kaplan Meier para la supervivencia así como para recurrencia bioquímica, la significancia estadística se consideró con los valores de $p < 0.05$ a un intervalo de confianza (IC) al 95%.

Para lo anterior se elaborará una base de datos específica para este estudio en el programa para análisis estadístico SPSS v.15 en español. Para Windows.

RESULTADOS

Tras realizar la búsqueda en la base de datos de quirófano y archivo clínico del hospital de especialidades del Centro Médico La Raza, se obtuvieron 266 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata de alto riesgo de recurrencia bioquímica manejados con prostatectomía radical en el periodo comprendido entre marzo de 2006 y marzo de 2011, de los cuales se eliminaron 19, por no contar con el expediente físico en archivo del hospital, quedando en la base de datos 247 pacientes. De estos expedientes, se realizaron grupos según factores de riesgo; quedando en el primer grupo 40 pacientes que contaban con los 3 factores de riesgo (antígeno prostático específico ≥ 20 ng/dl, estadio clínico T3 y grado de Gleason ≥ 8), en el segundo grupo 33 pacientes que contaban con 2 factores de riesgo y en el tercer grupo 37 pacientes que tenían un factor de riesgo. La mediana de edad fue de 63 años. (Tabla 1)

Tabla 1: Morbilidad por grupos de riesgo				
	Todos	Tres factores de riesgo	Dos factores de riesgo	Un factor de riesgo
Promedio de edad	63 años	62.63 años	62.35 años	63.35 años
Promedio Sangrado transoperatorio	1445ml	1850ml	1196ml	1221ml
Fibrosis de cuello vesical	23 (20.9%)	8 (20.5%)	9 (22.5%)	6 (15%)
Incontinencia urinaria	25 (22.72%)	8 (20.5%)	10 (25%)	7 (17.5%)

Con respecto a la recurrencia bioquímica se observó que 107 (97.3%) pacientes la presentaron antes de 60 meses, el periodo libre de enfermedad global fue de 15.57 meses. (Tabla 2.1)

Grupos de riesgo	N° total	N° de eventos	Censurado	
			N°	Porcentaje
Tres factores de riesgo	40	40	0	.0%
Dos factores de riesgo	33	33	0	.0%
Un factor de riesgo	37	34	3	8.1%
Global	110	107	3	2.7%

Tabla 2.1 Recurrencia bioquímica

El grupo de tres factores de riesgo y el grupo de dos factores de riesgo, tuvieron una recurrencia de 100% a 60 meses, con un periodo libre de enfermedad de 13.37 meses y 14.66 meses, respectivamente; mientras que el grupo con un factor de riesgo tuvo una recurrencia del 91.9% a 60 meses y periodo libre de enfermedad de 18.75 meses. (Tabla 2.2) (Figura 1)

Grupos de riesgo	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Tres factores de riesgo	13.375	.989	11.437	15.313	15.000	.947	13.143	16.857
Dos factores de riesgo	14.667	.888	12.926	16.408	15.000	1.723	11.624	18.376
Un factor de riesgo	18.757	1.563	15.693	21.821	19.000	1.808	15.456	22.544
Global	15.573	.719	14.163	16.982	16.000	.578	14.867	17.133

Tabla 2.2 Periodo libre de enfermedad global y por grupos de riesgo

Funciones de supervivencia

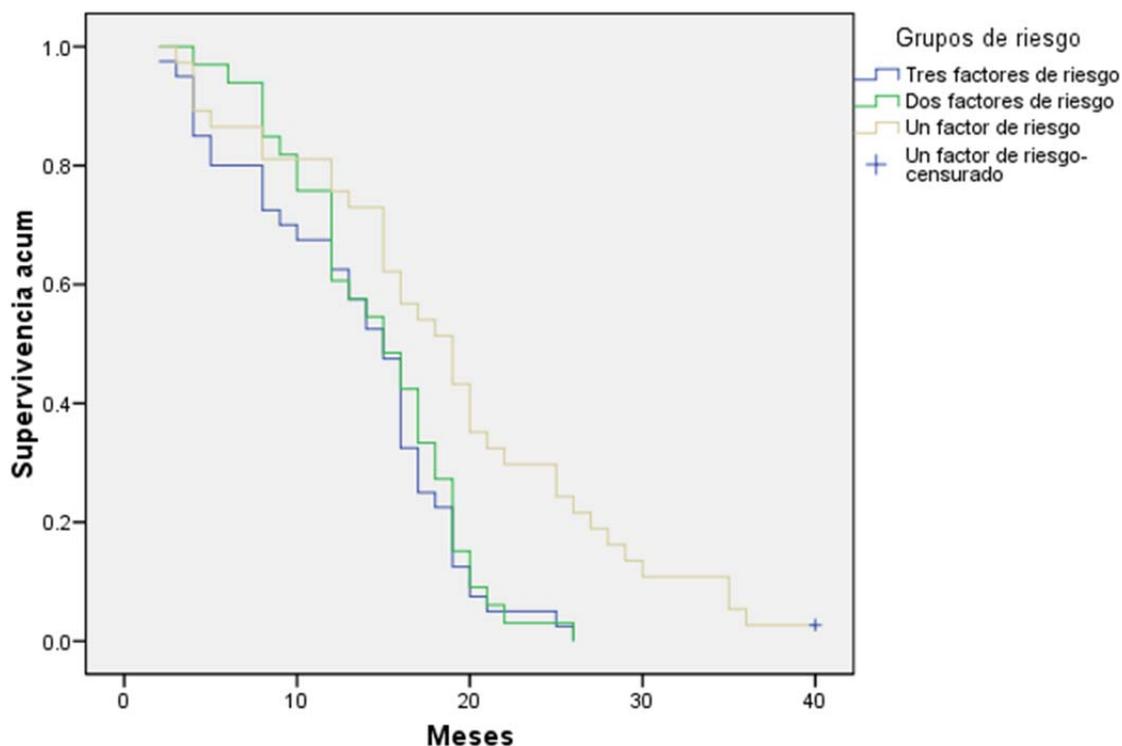


Figura 1: Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	14.463	2	.001

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Grupos de riesgo.

La mortalidad global fue de 86 pacientes (78.2%) a los 60 meses del seguimiento. (Tabla 3.1)

Grupos de riesgo	N° total	N° de eventos	Censurado	
			N°	Porcentaje
Tres factores de riesgo	40	37	3	7.5%
Dos factores de riesgo	33	29	4	12.1%
Un factor de riesgo	37	20	17	45.9%
Global	110	86	24	21.8%

Tabla 3.1 Mortalidad

En las siguientes curvas de Kaplan Meier se ilustra la sobrevida por grupo, según factores de riesgo. (Tabla 3.2) (Figura 2)

Siendo la sobrevivida global a 40.49 meses. En grupos de riesgo supervivencia fue de 33.87 meses para el grupo de tres factores de riesgo, 39.15 meses para el grupo de dos factores y 48.83 meses para el grupo de un factor.

Grupos de riesgo	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Tres factores de riesgo	33.875	1.981	29.992	37.758	33.000	2.767	27.577	38.423
Dos factores de riesgo	39.152	2.224	34.793	43.510	38.000	4.019	30.122	45.878
Un factor de riesgo	48.838	1.927	45.062	52.614	50.000	.	.	.
Global	40.491	1.322	37.901	43.081	38.000	2.185	33.717	42.283

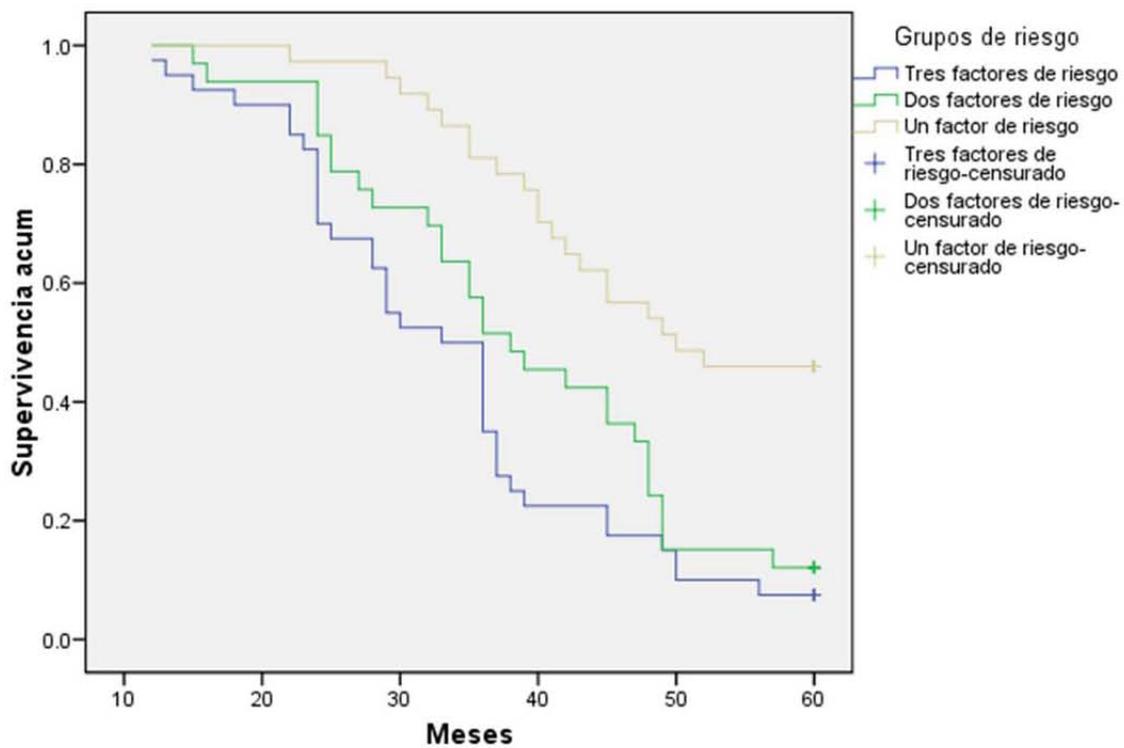
Tabla 3.2. Tiempo de supervivencia global y por grupos de riesgo

Figura 2: Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	22.616	2	.000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Grupos de riesgo.

Funciones de supervivencia



DISCUSIÓN

El manejo óptimo del cáncer de próstata de alto riesgo sigue siendo controversial con una tendencia gradual hacia terapias multimodales. Varios estudios demuestran que la radioterapia en combinación con hormonoterapia es superior a la radioterapia sola^(9,11) en cáncer de próstata localmente avanzado; sin embargo en cáncer de próstata localizado de alto riesgo no se ha demostrado que la radioterapia mas hormonoterapia sea mejor que la cirugía.⁽¹²⁾

Algunos centros han adoptado un enfoque multimodal de los pacientes de alto riesgo, con prostatectomía radical y adyuvancia con hormonoterapia o radioterapia de rescate en caso necesario. Varias series quirúrgicas publicadas de pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo demuestran tasas de supervivencia y periodos libres de enfermedad que superan a la radioterapia sola y similar a la radioterapia combinada con hormonoterapia.^(7,9,17)

Sólo la prostatectomía radical puede proporcionar estadificación patológica, y con eso seleccionar a los pacientes en los cuales la monoterapia puede ser el único tratamiento requerido, evitando de este modo un tratamiento excesivo con radioterapia que se asocia con peores resultados a través de la calidad de de los pacientes.^(17,21)

Se debe realizar una disección de los ganglios linfáticos pélvicos durante la prostatectomía radical de pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo, ya que en algunas series reportan que del 15% al 40% presentarán enfermedad y así iniciar la adyuvancia.^(14,18)

Los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo pueden experimentar el fracaso del tratamiento local y requerir adyuvancia o terapias de salvamento.⁽¹⁴⁾

La tasa de complicaciones a largo plazo de la prostatectomía radical reportada a nivel mundial es de 30% a 60% para incontinencia urinaria y de 28% para fibrosis de cuello vesical.^(19,16) En nuestro estudio fue de 22% y 21% respectivamente lo que deja ver una concordancia con dicha literatura

Datos de los resultados obtenidos de diez años de seguimiento que publicó Donohue y sus col. en 238 pacientes con puntaje 8 de Gleason en la biopsia que fueron tratados con prostatectomía radical concluyeron que estos pacientes no tienen un mal resultado y el 39% son libre de recurrencia a los 10 años. ⁽⁹⁾

Loeb y sus colegas examinaron 175 pacientes de alto riesgo sometidos a prostatectomía radical siguiéndolos por 10 años, el periodo libre de enfermedad fue del 68%, la supervivencia libre de metástasis fue del 84%.⁽¹⁷⁾

De los criterios de alto riesgo de recurrencia, una puntuación Gleason de 8 a 10 fue el más fuerte predictor independiente de recurrencia bioquímica, metástasis y la muerte por cáncer de próstata. ^(9,17,18)

Con este estudio observamos que en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza” los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo de recurrencia bioquímica que al momento del diagnóstico tienen dos o tres factores de mal pronóstico tienen mayor tasa de complicaciones, así como menor periodo libre de enfermedad y sobrevida quedando por debajo de lo reportado en literatura a nivel mundial por Vicent y cols, Rausch y cols, Hyeon y cols y Yamamoto y cols.^(4,5,6,7) Sin embargo el grupo con un factor de riesgo reporta una tasa de complicaciones, periodo libre de enfermedad y supervivencia similar a la de dichos estudios.

Un beneficio adicional de la prostatectomía radical como monoterapia en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de alto riesgo puede ser en el desarrollo posterior de la enfermedad metastásica. Thompson y cols encontraron un menor riesgo de muerte en pacientes con enfermedad metastásica si se habían sometido antes a prostatectomía radical en comparación con los pacientes que no tenían ningún tratamiento definitivo previo. Por el contrario, los pacientes que se habían sometido a radioterapia antes tenían un mayor riesgo de muerte. ⁽²⁰⁾

Esto implica que en lo subsecuente se debe de modificar los criterios para realizar prostatectomía radical en nuestro Instituto e incluir a los pacientes con cáncer de

próstata de alto riesgo de recurrencia localizado que cuenten con un factor de riesgo al momento del diagnóstico ya que se le puede ofrecer un periodo libre de enfermedad mayor con mayor supervivencia y mejor calidad de vida al retrasar la adyuvancia.

CONCLUSIONES

De acuerdo a los hallazgos encontrados en nuestra investigación podemos concluir lo siguiente:

- La supervivencia global fue de 40.4 meses.
- La recurrencia bioquímica se presentó a los 15.5 meses en promedio.
- Periodo libre de enfermedad global fue de 23.3 meses.
- Los pacientes con presencia de un factor de riesgo demostraron un periodo libre de enfermedad de 26 meses con recurrencia bioquímica a los 18.7 meses y supervivencia de 48.8 meses cifras similares a lo reportado a nivel mundial.
- Entre los grupos con dos y tres factores de riesgo no se demostró diferencia significativa en cuanto a morbilidad, recurrencia bioquímica ni supervivencia.
- La prostatectomía radical se puede considerar posible en pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo de recurrencia que cuenten con un factor de riesgo al momento del diagnóstico
- El factor predictivo de recurrencia tras una prostatectomía radical es el antígeno prostático específico.
- No se deberá de realizár prostatectomía radical como manejo inicial a los pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo de recurrencia que presenten dos o mas factores de riesgo al momento del diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. NCCN. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology-prostate Cancer. Version 5 2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
2. C. Amling. Primary surgical therapy for clinical T3 adenocarcinoma prostate. *Semin Urol Oncol* 1997. 15, 215-221.
3. D'Amico A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998. 280, 969-74.
4. Vicent J.G. The role of surgery in high-risk localised prostate cancer. *BJU Int.* 2011. 109, 648-658.
5. S. Rausch. Radical Prostatectomy: An Option for High- Risk Prostate Cancer. *Adv Urol.* 2011. 2012, 1-4.
6. Hyeon K. Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy With or Without Pelvic Lymphadenectomy in Korean Men With High-risk Prostate Cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2011. 41, 656-662
7. P. Donohue. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group, *BJU Int*, 2012. 109, 22-29
8. S.Yamamoto. Long-term Oncological Outcome and Risk Stratification in Men with High-risk Prostate Cancer Treated with Radical Prostatectomy. *Jpn J Clin Oncol.* 2012. 42, 541-547.
9. Debasish S. Optimizing the Management of High-Risk, Localized Prostate Cancer. *Korean J Urol.* 2011. 53, 815-820.
10. J. Koupparis. Radical prostatectomy for high-risk clinically localized prostate cancer: a prospective single institution series. *Can Urol Assoc J.* 2011. 5, 156-161.
11. J. Ischia. Radical prostatectomy in high-risk prostate cancer. *Int J Urol.* 2013. 20, 290-300.

BIBLIOGRAFIA

12. J. Schmitges. Surgery for high-risk localized prostate cancer. *Adv Urol*. 2011. 3, 173-182.
13. M. Tobias-Machado. Laparoscopic radical prostatectomy for high risk localized and locally advanced disease. *Int Braz J Urol*, 2012. 38, 430-431.
14. C. Amling. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol* 2000. 164, 101-105.
15. B. Lytton. Prostate cancer: A brief history and the discovery of hormonal ablation treatment. *J Urol* 2001. 165, 1859-1862.
16. Augustin H. Zonal location of prostate cancer: significance for disease free-survival after radical prostatectomy? *Urology* 2003. 62, 79-85.
17. Lepor H. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1000 cases. *J Urol* 2001. 166, 1729-1733.
18. Chan T. Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology* 2000. 56, 823-827.
19. W. Lau. Prognostic factors for survival of patients with pathological Gleason score 7 prostate cancer: Differences in outcome between primary Gleason grades 3 and 4. *J Urol* 2001. 166, 1692-1697.
20. G. Grossfeld. Under grading in contemporary series of patients undergoing radical prostatectomy: Results from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor database. *J Urol* 2001. 165, 851-856.
21. H. Augustin. Insignificant prostate cancer in radical prostatectomy specimen: Time trends and preoperative prediction. *European Urology* 2003. 43, 455-460.

ANEXOS

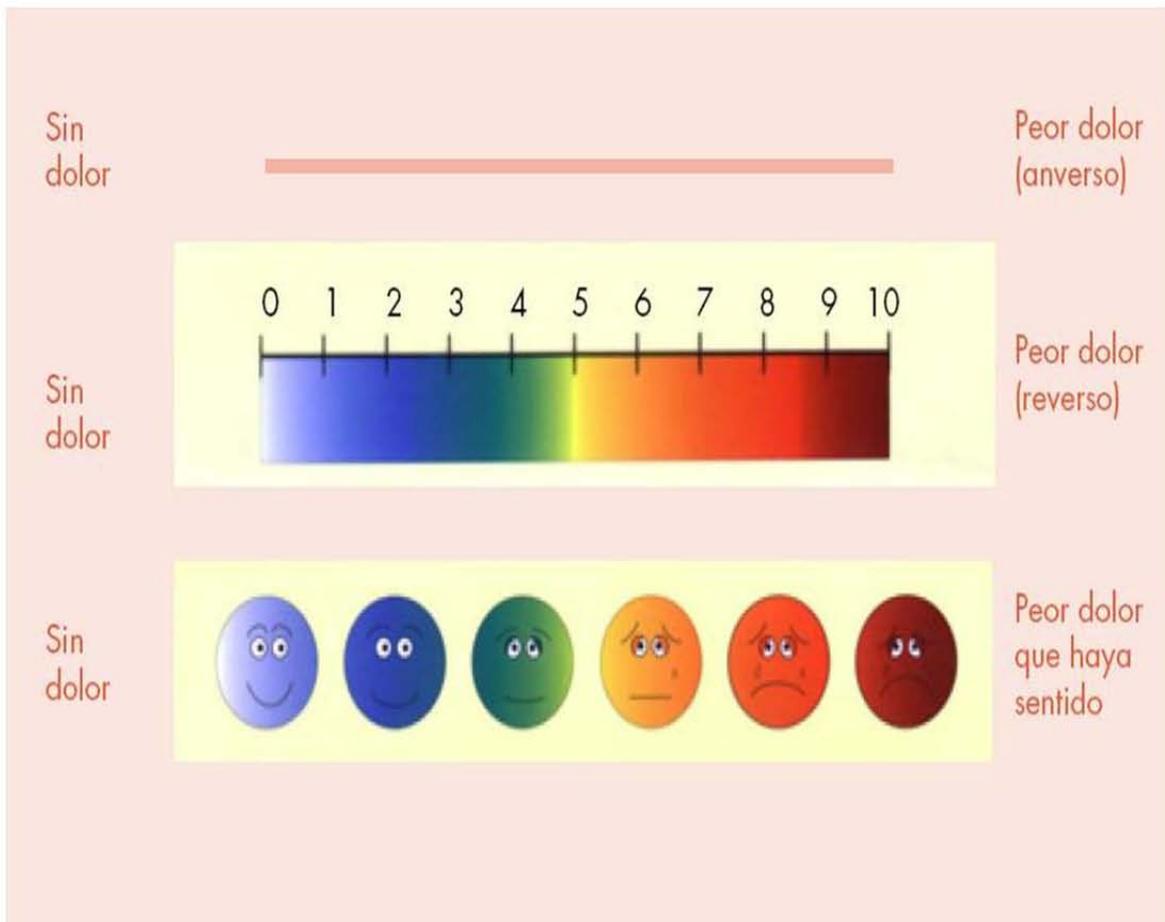
Estadio Histopatológico

GX	No se puede evaluar el grado de diferenciación	
G1	Bien diferenciado / anaplasia débil	Gleason 2-4
G2	Moderadamente diferenciado /anaplasia moderada	Gleason 5-6
G3-4	Pobrementemente diferenciado / anaplasia marcada	Gleason 7-10

- Gleason 1: presenta glándulas uniformes, en masas circunscritas, bien diferenciadas, pequeñas y agrupadas.
- Gleason 2: presenta acinos con moderada variación de tamaño y morfología, mayor atipia celular, masas circunscritas, pero algo más desordenadas.
- Gleason 3: la principal característica de este patrón es la amplia variación en tamaño y morfología glandular, hay glándulas pequeñas o células individuales invadiendo el estroma.
- Gleason 4: presenta fusión de los acinos glandulares, éstos son pequeños, con cordones infiltrantes en el estroma y con nidos en los extremos.
- Gleason 5: es el más anaplásico, con mínima diferenciación glandular, ocasionalmente con presencia de células en anillo, y en una disposición que infiltra difusamente el estroma.

- T: Tumor primario
- Tx: No se puede evaluar el tumor primario.
- T0: No hay evidencia de tumor primario.
- T1: Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen.
- T1a: Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor o igual al 5% del tejido resecado.
- T1b: Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor del 5% del tejido resecado.
- T1c: Tumor identificado mediante punción biopsia.
- T2: Tumor confinado en la próstata.
- T2a: El tumor abarca la mitad de un lóbulo o menos.
- T2b: El tumor abarca más de la mitad de un lóbulo, pero no ambos lóbulos.
- T2c: El tumor abarca ambos lóbulos.
- T3: Tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática.
- T3a: Extensión extracapsular unilateral o bilateral.
- T3b: Tumor que invade la/s vesícula/s seminal/es.
- T4: Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica.
- N: Ganglios linfáticos regionales
- Nx: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
- N0: No se demuestran metástasis ganglionares regionales.
- N1: Metástasis en ganglios linfáticos regionales.
- M: Metástasis a distancia
- Mx: No se pueden evaluar las metástasis a distancia.
- M0: No hay metástasis a distancia.
- M1: Metástasis a distancia.
- M1a: Ganglios linfáticos no regionales.
- M1b: Huesos.
- M1c: Otras localizaciones.

Escala visual del dolor.



Tablas de recolección de datos.

Tabla de recolección de datos preoperatorios

Año:		Mes:		
Paciente	Edad	Estadio clínico	Antígeno prostático prequirúrgico	Gleason de biopsia

Tablas de recolección de datos postoperatorios

Paciente				
Sangrado Transoperatorio:				
	Positivo	Negativo	Fecha del diagnóstico	Observaciones
Complicación postquirúrgica:				
Incontinencia Urinaria:				
Fibrosis de cuello vesical				
Fallecimiento:				

Paciente	Antígeno prostático al 3 mes postquirúrgico	Antígeno prostático al 6 mes postquirúrgico	Antígeno prostático al 9 mes postquirúrgico	Antígeno prostático al 12 mes postquirúrgico