



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
I S S S T E**

**“INCIDENCIA DE BORDES POSITIVOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA
SOMETIDOS A PROSTATECTOMÍA RADICAL RETROPÚBICA EN EL CENTRO MÉDICO
NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE””**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN UROLOGÍA

P R E S E N T A
DR. CHRISTIAN PATRICIO GEIER MARISCAL
REGISTRO 250.2015

ASESOR DE TESIS:
DR. ALEJANDRO ALÍAS MELGAR
UROLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL. NOVIEMBRE 2015



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.

Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solís
Subdirectora de Enseñanza e Investigación
del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

Dr. Roberto Cortez Betancourt
Profesor Titular de la Especialidad de Urología
en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

Dr. Alejandro Alías Melgar
Director de Tesis
Médico Adscrito del Servicio de Urología
del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

Dr. Christian Patricio Geier Mariscal
Tesista
Residente de quinto año del Servicio de Urología
del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

Tabla de contenido

<i>I. Introducción</i>	6
<i>II. Marco Teórico</i>	8
<i>III. Planteamiento del Problema</i>	14
<i>IV. Justificación</i>	15
<i>V. Objetivo General</i>	16
<i>VI. Objetivos Específicos</i>	17
<i>VII. Diseño del Estudio</i>	18
<i>VIII. Resultados</i>	19
<i>IX. Conclusiones</i>	21
<i>X. Fuentes de Información</i>	22

Dedicatoria

A mi familia, novia, amigos y maestros.

I. Introducción

El cáncer de próstata representa la causa número uno de tumores malignos no cutáneos en hombres en Estados Unidos desde la década de los 90's. Se estima que un varón tiene 16.72% de riesgo de padecer cáncer de próstata en el transcurso de su vida y 2.57 de morir a causa de esta patología. Se tiene una incidencia global aproximada de 237-343 hombres por cada 100,000 y con 680 mil nuevos casos al año.

Existen diferentes modalidades de tratamiento quirúrgico con fines curativos siendo la Prostatectomía Radical Abierta la pionera de ellas. Dentro de la modalidad de cirugía abierta, existen varios abordajes, siendo el retropúbico el más utilizado a nivel general.

Actualmente en México y países en desarrollo la Prostatectomía Radical Abierta sigue representando más del 95% de las prostatectomías radicales debido a la dificultad técnica, requerimiento de un entrenamiento específico e incluso de recursos monetarios y materiales para otro tipo de abordaje. Se ha visto que la prostatectomía radical provee una sobrevida cáncer específica de 93% a 15 años.

Una revisión de la literatura, muestra que la prevalencia global de bordes quirúrgicos positivos llega a ser del 24% para prostatectomía abierta, 20% en laparoscópica y del 16% en laparoscópica robot-asistida.

La presencia de bordes quirúrgicos positivos posterior a la realización de prostatectomía radical, está considerado de manera general como un factor adverso en el pronóstico de los

pacientes y como un predictor de recurrencia bioquímica. El grado de diferenciación celular del tumor, debe de considerarse como factor para la presencia de bordes quirúrgicos negativos, ya que ante histologías adversas, la posibilidad de tener enfermedad localmente avanzada incrementa.

Por consenso, los márgenes positivos se definen como la presencia de células tumorales que se extienden a la superficie teñida del espécimen de la prostatectomía.

Los pacientes, que posterior a un procedimiento quirúrgico radical para el manejo de cáncer de próstata se encuentran bordes quirúrgico positivos, requerirán de terapia adyuvante, ya que la literatura a nivel internacional, así como las guías de tratamiento, tanto americanas como europeas consideran como buena práctica médica, su uso con la finalidad de mejorar la sobrevida global.

II. Marco Teórico

El Cáncer de Próstata (CaP) representa hoy en día la patología por excelencia del cirujano urólogo resultando en la fascinación y tema que apasiona el profesionalismo médico y quirúrgico de la urología. Por tal motivo, cuando la enfermedad esta localizada (T1-T2) es cuando el urólogo tiene el mayor campo de acción mediante diferentes terapias radicales que tienen como objetivo la cura del paciente. (1)

Epidemiología

El riesgo de padecer CaP aumenta con la edad teniendo como punto de partida los 50 años para hombres sin antecedentes familiares y los 40 años en hombres con antecedentes familiares. Sin embargo y a pesar de que no existe como tal un pico de edad en el cual se presente, la edad media en el diagnóstico es a los 60 años. (1) Así mismo con un riesgo de padecer la enfermedad de 16% y de morir de ella del 2%. (2)

La incidencia más alta es en hombres afroamericanos con 1.6 veces más riesgo de padecer el CaP que hombres de raza blanca. Se va a presentar con mayor frecuencia en países escandinavos observando 22 por cada 100,000 hombres y en menor frecuencia en países Asiáticos con 5 por cada 100,000 hombres. (2)

Etiología

El CaP es un padecimiento relacionado en ocasiones con historia familiar del mismo con un doble de riesgo de padecerlo en personas con un familiar en primer grado afectado (2). Se han descrito factores protectores como una actividad sexual vigorosa (21 eyaculaciones al mes). (1)

Signos y síntomas

En etapas tempranas los pacientes no van a presentar síntomas mas que aquellos que tengan de manera concomitante crecimiento prostático obstructivo y que se presenten con sintomatología urinaria obstructiva baja (SUOB's). En aquellos pacientes con enfermedad localmente avanzada vamos a ver la presencia de SUOB's , infecciones de vías urinarias (IVU), hematuria o síntomas irritativos. Por último en aquellos pacientes con enfermedad avanzada se pueden presentar síntomas más severos como edema de extremidades, dolor óseo, debilidad de extremidades, datos de compresión medular y fracturas. (2)

Screening y Diagnóstico

Como parte del Screening del CaP es necesario medir el Antígeno Prostático Específico (PSA) el cual nos va a dar una sensibilidad del 50-70% para la detección del cáncer. Así mismo, se debe realizar una buena exploración física del paciente la cual incluya de manera imprescindible el Tacto Rectal (DRE) el cual nos dará una sensibilidad del 15-25% para la detección del cáncer pero también nos ayudara a hacer un diagnostico y estadiaje de manera clínica. (1,2)

Biopsia de Próstata

La biopsia de próstata transrectal guiada por ultrasonido (BTR) es el método recomendado en la mayoría de los pacientes que cumplen con criterios de sospecha de CaP y tiene como objetivo hacer el diagnostico histopatológico de la enfermedad. En el procedimiento esta indicada y recomendada la toma de al menos 10 muestras o cilindros y se deben tomar de zonas laterales y mediales. (3) En algunos casos el diagnostico histopatológico del CaP se hará mediante Resección Transuretral de Próstata (RTUP) ya que algunos pacientes son sometidos a este tipo de procedimientos quirúrgicos a fin de

mejorar la dinámica miccional y posterior a lo cual se identifica de manera incidental en la pieza operatoria la presencia de CaP. (1)

Patología

El adenocarcinoma de próstata representa la mayoría (95%) de los CaP y los vamos a encontrar en la zona periférica de la próstata en el 70% de los casos. De manera general los podemos clasificar en enfermedad localizada o intracapsular a aquellos con una T1-T2 de la clasificación TNM y en enfermedad avanzada o extracapsular a los que tengan una T3-T4 de la clasificación TNM. (4)

Clasificación TNM (4,5)

T - Tumor primario (clínico)

TX No se puede evaluar el tumor primario

cT0 Ausencia de datos de tumor primario

cT1 Tumor clínicamente inaparente no palpable ni visible en las pruebas de imagen

T1a El tumor es un hallazgo histológico fortuito en el 5 % o menos del tejido resecado

T1b El tumor es un hallazgo histológico fortuito en más del 5 % del tejido resecado

T1c Tumor identificado en una biopsia por punción (por ejemplo, debido a una concentración elevada de antígeno prostático específico [PSA])

cT2 Tumor limitado a la próstata

T2a El tumor afecta a la mitad de un lóbulo o menos

T2b El tumor afecta a más de la mitad de un lóbulo, pero no a los dos lóbulos

T2c El tumor afecta a los dos lóbulos

cT3 El tumor se extiende a través de la cápsula prostática

T3a Extensión extracapsular (uni o bilateral), incluida la afectación microscópica del cuello de la vejiga

T3b El tumor invade una o ambas vesículas seminales

cT4 El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores o pared de la pelvis

T – Tumor primario (patológico)

pT2 Órgano confinado

pT2a Unilateral, involucrando la mitad de un lado o menos.

pT2b Unilateral, involucrando mas de la mitad de un lado pero no ambos

lóbulos

pT2c El tumor invade ambos lóbulos.

pT3 Extensión extraprostática

pT3a Extensión extraprostática o invasión microscópica del cuello de la vejiga.

pT3b Invasión a vesículas seminales.

pT4 Invasión a vejiga o recto.

N - Ganglios linfáticos regionales (clínico)

cNX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales

cN0 Ausencia de metástasis ganglionares regionales

cN1 Metástasis ganglionares regionales

N - Ganglios linfáticos regionales (patológico)

pNX Ganglios linfáticos regionales no evaluados.

pN0 Ausencia de metástasis ganglionares regionales

pN1 Metástasis ganglionares regionales

M - Metástasis a distancia⁴

MX No se pueden evaluar las metástasis a distancia

M0 Ausencia de metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

M1a Ganglios linfáticos no regionales

M1b Huesos

M1c Otros sitios de metástasis con o sin enfermedad ósea.

Tratamiento de enfermedad

Para la enfermedad localizada (T1-T2) los pacientes se pueden someter a una gran variedad de opciones terapéuticas que incluyen desde las más conservadoras como es la “Vigilancia Activa”, esto debido a la baja posibilidad de muerte por Cáncer de próstata. La vigilancia activa se llevara acabo en pacientes con muy bajo o bajo riesgo y expectativa de vida de 10 años. Esto derivado de la mortalidad < 5-10% y la poca progresión de la enfermedad (23-30%). (1,2)

En aquellos pacientes con enfermedad localizada T1-T2 pero que no cumplan del todo con lo antes descrito se puede proponer terapias curativas radicales, cuyo objetivo es ofrecer un control de la enfermedad y con esto disminuir la posibilidad de muerte relacionada al cáncer. Dentro de estas terapias podemos encontrar la Prostatectomía Radical y la Radioterapia Radical (1,2). Sin embargo, el momento en el que en la pieza de patología

obtenida de la prostatectomía radical, se encuentran bordes positivos, el seguimiento del paciente se modifica de manera radical, requiriendo de terapia adyuvante (radioterapia de salvataje).

Prostatectomía radical

La Prostatectomía Radical ha sido por excelencia el procedimiento curativo del CaP que ha tenido grandes cambios y evoluciones a lo largo de los años. Está indicada en aquellos pacientes quienes tengan una expectativa de vida > 10 años. El procedimiento tiene como objetivo extirpar la glándula prostática, así como las vesículas seminales y posteriormente hacer una reconstrucción de la vejiga mediante plastía vesical y posteriormente anastomosis vesico-uretral, esto con la finalidad de devolver la integridad al tracto urinario inferior. Se deberá realizar linfadenectomía pélvica, en aquellos pacientes que cuenten con un riesgo > 2% (según tablas de Partin) (2,3).

III. Planteamiento del Problema

La presencia de bordes positivos en el resultado histopatológico de la pieza obtenida en la prostatectomía radical, cambia de manera significativa el pronóstico y el tratamiento específico para estos pacientes, debido a que se cambia la estadificación, pasando de ser una enfermedad localizada a localmente avanzada.

Por lo anterior, es de suma importancia, el conocer qué pacientes requieren de una terapia adyuvante, así como saber el número de pacientes subestadificados tanto clínicamente, y las variaciones de la escala de Gleason con respecto al resultado histopatológico de la biopsia transrectal de próstata. Logrando así conocer la situación actual de nuestro hospital.

Estudiaremos las características histológicas y clínicas previas a la cirugía de los pacientes así como el resultado histopatológico postquirúrgico, e identificar las variaciones en el estadiaje y hallazgos histológicos postquirúrgicos en nuestro medio.

IV. Justificación

El C.M.N. “20 de noviembre” no cuenta con datos objetivos en relación a la incidencia de bordes positivos de la pieza quirúrgica de pacientes con cáncer de próstata, sometidos a prostatectomía radical retropúbica. Con esto también se busca saber cuántos pacientes requieren de terapia adyuvante, así como la cantidad de pacientes subestadificados clínicamente y con un grado de diferenciación celular diferente en el resultado de la biopsia de próstata realizado previo a la prostatectomía.

V. Objetivo General

Conocer la incidencia de bordes positivos en pacientes con cáncer de próstata sometidos a prostatectomía radical retropúbica en el C.M.N. “20 de Noviembre” durante el periodo del 1º. De enero de 2009 al 31 de enero de 2015.

VI. *Objetivos Específicos*

- a) Conocer el número de las prostatectomías radicales retropúbicas realizadas en el C.M.N. “20 de Noviembre” durante el periodo del 1º. De enero de 2009 al 31 de enero de 2015.
- b) Conocer el promedio de edad de los pacientes sometidos a prostatectomía radical retropúbica.
- c) Conocer el porcentaje de pacientes con variación en el grado de diferenciación celular previo y posterior a cirugía utilizando la escala de Gleason.
- d) Conocer el porcentaje de pacientes con bordes positivos en la pieza quirúrgica.
- e) Conocer el porcentaje de pacientes con vesículas seminales positivas de la pieza quirúrgica.
- f) Conocer el número de pacientes que con bordes positivos, requirieron terapia adyuvante.
- g) Conocer el promedio de nivel de antígeno prostático específico prequirúrgico de pacientes con bordes positivos.
- h) Conocer el nivel de antígeno prostático específico prequirúrgico de pacientes con vesículas seminales positivas.
- i) Conocer la etapa clínica (cT) prequirúrgica de pacientes con bordes positivos.
- j) Conocer la etapa clínica (cT) prequirúrgica de pacientes con vesículas seminales positivas.

VII. Diseño del Estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo. Contemplando una población de estudio de pacientes atendidos en el servicio de Urología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, que fueron previamente sometidos a prostatectomía radical retropública del 1°. De enero de 2009 al 31 de enero de 2015.

VIII. Resultados

En el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2009 al 31 de enero de 2015, se realizaron 156 prostatectomías radicales retropúbicas por diagnóstico de cáncer de próstata, encontrando un promedio de edad de 63 años (I.C. 52-74 años).

El estadio clínico predominante previo a la cirugía según el TNM encontrado en la población estudiada fue T1c con el 60% de los casos, seguido de T2b con el 20%.

Los hallazgos en cuanto a los niveles de antígeno prostático específico fueron un promedio de 11.75 ng/ml (I.C. 28.4-1.93 ng/ml).

La sumatoria de Gleason, que nos da un panorama en cuanto a la diferenciación celular del tumor y por ende de la agresividad del tumor. Se vio reportada en un 49% para tumores Gleason 6 (3+3) bien diferenciados y de 26% para tumores moderadamente diferenciados Gleason 7 (3+4), siendo este el segundo patrón mas observado.

Cabe mencionar que existió una diferencia significativa en esta escala de Gleason reportada previo a la cirugía y posterior a la misma, del 63% y de estos subestadificados previo a la cirugía en un 60% y supraestadificados en un 40%, incluso llegando a reportar piezas patológicas sin evidencia de celularidad maligna hasta un 9% de todos los especímenes enviados.

En relación al objetivo principal de la investigación, se identificó una incidencia de bordes positivos del 20%, representado por 31 casos, siendo el estadio clínico previo a la cirugía T1c (TNM) el más frecuente con un 42% de los pacientes con bordes positivos. También es indispensable comentar que 13 de los 31 pacientes, eran de alto riesgo según D'Amico por nivel de antígeno prostático por arriba de 20 ng/ml y el 58% restante de riesgo intermedio ya fuera por antígeno o por Gleason ≥ 7 . Ningún caso con presencia de bordes positivos o invasión a vesículas seminales se trataba de bajo riesgo.

La infiltración tumoral a nivel de vesículas seminales, se presentó en el 9% de todos los pacientes, siendo de igual forma el estadio clínico T1c el más común con el 66.6% de los casos.

Se realizó linfadenectomía pélvica en 72 pacientes que representan el 46% de todos los casos operados.

Durante la prostatectomía radical se hicieron de manera complementaria 72 linfadenectomías pélvicas, sin embargo sólo 58 tenían indicación de realizarla según las actuales guías de la National Comprehensive Cancer Network y European Association of Urology. De estos 58 pacientes que tenían indicación de realizar la linfadenectomía, ésta se realizó solo en 45. Por el contrario de las 27 que se hicieron sin indicación. De todas las linfadenectomías realizadas, se encontraron ganglios positivos en 14 pacientes que representa el 19% de los procedimientos realizados.

De los reportes obtenidos posterior a la cirugía, se encontró que 14 pacientes tuvieron invasión a vesículas seminales, lo que representa el 9% de los pacientes operados, de los cuales 9 recibieron radioterapia y 5 se mantuvieron en observación.

El total de pacientes que recibieron radioterapia posterior a un resultado adverso con presencia de bordes quirúrgicos positivos o invasión a vesículas seminales fueron 22 de los 36 que según los estándares actuales de tratamiento adyuvante requerirían manejo.

IX. Conclusiones

Aunque a nivel mundial el advenimiento y entrenamiento en nuevas tecnologías han desplazado el manejo de los pacientes con cáncer de próstata, en nuestro país la prostatectomía radical retropúbica, continúa siendo la cirugía número uno para tratar a pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata.

Se observa que nuestro estudio, tiene semejanza a la literatura internacional en cuanto la incidencia de bordes positivos, reportada entre un 6.5-30%^{12,13}.

Si bien es cierto que la mayor cantidad de pacientes operados tenían un Gleason 6 (3+3), considerado como de bajo riesgo, los pacientes que presentaron bordes quirúrgicos positivos cumplían criterios de alto riesgo en un 42% y de un 58% de riesgo intermedio.

Los cambios en cuanto a criterios de realización linfadenectomía pélvica, puede ser una explicación de las 27 realizadas sin indicación (37.5%), o de las 13 faltantes a pacientes con indicación de hacerlo.

Es de igual importancia el que ahora conozcamos que aproximadamente el 23% de los pacientes operados de prostatectomía radical en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, requerirán de radioterapia adyuvante con la finalidad de mejorar la sobrevida de los pacientes y cumplir así con los lineamientos internacionales establecidos para dicha patología.

X. Fuentes de Información.

1. Shoskes, Daniel. The American Urological Association Educational Review Manual in Urology. 4th Ed. Chap 16. Prostate Cancer. P 479
2. Wein, Alan. Campbell-Walsh Urology. 10th ed. Sec XVI. Prostate.
3. Graham, Sam. Glenn's Urology Surgery. Sec XI: Laparoscopic Surgery. Chap 125 Laparoscopic Radical Prostatectomy. P 973.
4. Mohler, James L, Prostate Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Versión 1.2014
5. Heidenreich. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2013
6. López Verdugo, JF, Prostatectomía radical laparoscópica: experiencia de 115 casos en dos años. Revista Mexicana de Urología. Vol. 69. Núm. 03. Mayo - Junio 2009
7. Busquets, R. Prostatectomía radical laparoscópica versus abierta. Actas Urológicas Españolas. 2007; 31(2): 141-145
8. Castillo, O. Prostatectomía radical laparoscópica extraperitoneal: Resultado de una curva de aprendizaje después de 310 casos. Rev Chilena de Cirugía. Vol. 61-No 1. Febrero de 2009
9. Martínez, J. Análisis crítico comparativo de prostatectomía radical abierta, laparoscópica y robótica. Resultado de morbilidad perioperatoria. Arch Esp Urol 60,7 (755-765) 2007
10. Llamas, F. Prostatectomía radical abierta versus laparoscópica. Asociación española de enfermería en urología. Mayo 2010.
11. Evans Sue M. Positive surgical margins: rate, contributing factors and Impact on further treatment: findings from the prostate Cancer Registry. BJU International, 2014;114:680-690.

12. Lu Jian. A Close Surgical Margin After Radical Prostatectomy is an Independent Predictor of Recurrence. *J Urol* 2012; 198:91-97
13. Yossepowitch Ofer. Positive Surgical Margins After Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Contemporary Update. *European Urology* 2014; 65: 303-313.