



Universidad Nacional Autónoma de México

Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Experiencia de 15 años en prostatectomía radical por
cáncer. Análisis de recurrencia bioquímica y
sobrevida.

TESIS

Para obtener el Título de Médico Especialista en Urología

Presenta: Dr. Jesús Daniel Andrade Platas

Asesor: Dr. Francisco Calderón Ferro



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.

Tabla de Contenidos

Página

| | |
|--|----|
| I Resumen..... | 1 |
| II Abstract..... | 3 |
| III Introducción..... | 5 |
| IV Objetivo..... | 9 |
| V Material y Método..... | 10 |
| VI Resultados..... | 11 |
| 6.1 Análisis de recurrencia bioquímica a 5 años de seguimiento..... | 12 |
| 6.2 Análisis de recurrencia bioquímica a 10 años de seguimiento..... | 14 |
| VII Discusión..... | 15 |
| VIII Conclusiones..... | 16 |
| IX Bibliografía..... | 17 |
| X Anexos..... | 20 |
| 10.1 Tablas..... | 21 |
| 10.2 Graficas..... | 23 |

RESUMEN:

El cáncer de próstata cada vez se detecta más en etapas tempranas, los esfuerzos se deben centrar en poder ofrecer un tratamiento curativo menos mórbido y más eficaz. La prostatectomía radical ha sido el tratamiento de elección en enfermedad localizada, sin embargo hasta el 40% de los pacientes pueden presentar recurrencia temprana, requiriendo adyuvancia, por lo que es necesario realizar un análisis del beneficio del tratamiento quirúrgico.

Material y Método: Se revisaron 156 casos de prostatectomía radical por cáncer clínicamente localizado, analizando la recurrencia bioquímica correlacionada con edad, estadio clínico, APE, Gleason y presencia de enfermedad extraprostática.

Resultados: 156 pacientes con seguimiento promedio de 70 meses, a un seguimiento de 5 años, hay recurrencia bioquímica en el 59% de los casos, con un tiempo promedio de recurrencia de 22 meses, al análisis estadístico los factores de recurrencia que resultaron significativos fueron: el estadio clínico ($p=0.01$), Gleason de biopsias ($p<0.001$), la invasión de vesículas seminales ($p= 0.0006$), y la presencia de enfermedad extraprostática ($p=0.0001$).

Conclusiones: Es necesario replantear las indicaciones de cirugía en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, con la finalidad de evitar la recurrencia, se deben seleccionar casos con APE bajo y Gleason menor de 7, así como considerar los hallazgos histopatológicos para ofrecer adyuvancia cuando se detecten factores de riesgo.

Palabras clave: Antígeno Prostático Específico, APE, Gleason, Cáncer de Próstata Localizado, Prostatectomía Radical, Adyuvancia, Biopsias de Próstata, Recurrencia Bioquímica

ABSTRACT:

Since prostate cancer is now more often detected in earlier stages the urologist efforts must focus in offer treatments that could bring better results, long period of disease free survival and less morbidity. Radical prostatectomy has been first choice of treatment in localized prostate cancer, however almost 40% will show early biochemical recurrence, requiring complimentary treatments, therefore is necessary to analyze the real benefit of surgical radical procedures.

Material and Methods: A cases review of radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer, analyzing biochemical recurrence correlated with age, clinical stage, PSA, Gleason score and presence of extraprostatic disease.

Results: 156 patients with a follow-up of 70 months in average, in a 5 year follow-up show biochemical recurrence in 59% of cases, with a time to recurrence of 22 months, in the statistical analysis clinical stage ($p=0.01$), biopsy Gleason score ($p<0.001$), seminal vesicle invasion ($p=0.0006$) and extraprostatic disease ($p=0.0001$), shown to be statistically significant like risk factors for biochemical recurrence.

Conclusions: It's necessary to reconsider indications of surgery, with the goal of avoiding recurrence we must select the cases with a low PSA and a

Gleason score of less than 7, and consider the histopathologic findings so we can offer adjuvant therapy when risk factors are detected.

Key Words: PSA, Prostatic specific antigen, Localized prostate cancer, radical prostatectomy, biochemical recurrence, prostate biopsies, adjuvant therapy, Gleason's score.

INTRODUCCION

El cáncer de próstata de acuerdo al registro nacional de neoplasias malignas ocupa el segundo lugar de muertes en varones solo después del cáncer de pulmón, presentando 3,766 defunciones por año, con una tasa de 11.9 por 100,000 habitantes¹. El grupo de edad que más se ve afectado es el de los mayores de 65 años, detectando la enfermedad generalmente en etapas avanzadas con afección extraglandular y/o metástasis, elevando esto los costos del tratamiento y cuidados del paciente.

La introducción del APE en la década de los 80, la mayor difusión de detección oportuna del cáncer de próstata y la accesibilidad en un mayor número de centros de biopsias de próstata transrectales guiadas por ultrasonido, son herramientas diagnósticas que han logrado detectar a un mayor número de pacientes con cáncer de próstata en estadios más tempranos². Lo anterior ofrece la oportunidad al paciente de buscar un tratamiento con intención curativa con menos complicaciones y menor tasa de recurrencia. Las opciones terapéuticas incluyen a la prostatectomía radical en sus diferentes abordajes (suprapúbico, perineal, laparoscópico, asistido con robot), radioterapia convencional o conformacional, braquiterapia, crioterapia, tratamiento hormonal solo o en combinación con alguno de los anteriores, cada una con diferentes indicaciones, restricciones

y complicaciones, las cuales muestran diferentes tasas de control de la enfermedad³⁻⁴, por lo que es necesario para el Urólogo poder determinar cual es el tipo de tratamiento adecuado para cada paciente, basado en algoritmos y nomogramas que estén sustentados con evidencia científica y estandarizados para nuestra población.

En el tratamiento del cáncer de próstata localizado la prostatectomía radical es considerada el estándar de oro en pacientes con una expectativa de vida mayor a 10 años; sin embargo se ha observado que un porcentaje, que va del 30-50% en diferentes series, presentan recurrencia bioquímica⁵⁻⁷, diversas publicaciones han demostrado que el beneficio curativo de este procedimiento va ligado a la adecuada selección de los casos, encontrando un beneficio notablemente mayor en pacientes con tumores de moderadamente a bien diferenciados, con APE menor a 10 y con enfermedad clínicamente localizada, teniendo resultados no satisfactorios en enfermedad localmente avanzada o con factores de riesgo (APE >20, estadio clínico T3, permeación perineural Gleason 7 o mayor)⁷.

En un intento de poder predecir el resultado del tratamiento proporcionado al paciente, así como la posibilidad de recurrencia y progresión de la enfermedad, se han desarrollado nomogramas y tablas como las de *Partin* en Johns Hopkins, las cuales dan peso a las diferentes variables involucradas y

permiten predecir el riesgo de presentar recurrencia bioquímica⁸. *D'Amico* y cols. han propuesto agrupar de acuerdo al APE, estadio clínico y Gleason de la biopsia en grupos de riesgo⁹, los cuales puedan predecir la evolución, mas sin embargo, no se tiene un marcador único que pueda determinar la evolución del paciente, siendo común la recurrencia bioquímica y la progresión que requiere adyuvancia con radioterapia, bloqueo hormonal o ambos.

La recurrencia bioquímica, definida como cifras mayores de 0.4 ng/ml en el postoperatorio de cirugía radical, se debe en algunas ocasiones a enfermedad localmente avanzada, por lo que la radioterapia al lecho prostático es posible que controle la elevación del APE, sin embargo, en un buen número de pacientes, la recurrencia se debe a que en el momento de la cirugía radical ya hay presencia de micrometástasis⁹, por lo que un tratamiento hormonal adyuvante sería el manejo adecuado. A pesar de que no hay un consenso respecto del tratamiento de estos pacientes se sabe que el tratamiento combinado ofrece la mejor sobrevida libre de enfermedad, sin que en la global se haya mostrado un beneficio sustancial¹⁰.

Es por lo tanto imprescindible realizar un estudio que muestre la evolución de nuestros pacientes sometidos a cirugía, analizando los factores clínicos, bioquímicos e histopatológicos de cada uno correlacionándolos con la

recurrencia bioquímica, para tener un panorama amplio del beneficio de la cirugía radical en nuestro medio.

OBJETIVO

Analizar la evolución de los pacientes sometidos a prostatectomía radical, por cáncer de próstata clínicamente localizado en nuestra institución en los últimos 15 años, realizando análisis estadístico de los distintos factores clínicos de los pacientes que pueden tener relación con el riesgo de recurrencia bioquímica.

MATERIAL Y METODO

Estudio descriptivo, abierto, observacional y retrolectivo, de cohorte histórica. Análisis de la experiencia de 15 años en prostatectomía radical por cáncer de próstata localizado. Se realizó revisión de los expedientes clínicos de pacientes llevados a prostatectomía radical retropúbica por cáncer de próstata clínicamente localizado en el periodo de Junio de 1991 a Agosto del 2006, se excluyeron pacientes que en el transoperatorio resultaran con ganglios obturadores positivos o que en el estudio histopatológico fuesen tumores evanescentes. Se analizaron como variables independientes: edad, estadio clínico (examen digital rectal) de acuerdo al TNM 2002, antígeno prostático inicial, estadio definitivo por histopatología, suma de Gleason de las biopsias y de la pieza quirúrgica, la presencia de enfermedad extraprostática, afección a vesículas seminales y como variables dependientes la recurrencia bioquímica y el tiempo libres de recurrencia. A los pacientes que tenían 5 y 10 años de seguimiento se les agrupó y realizó análisis de sobrevida basándola en la recurrencia bioquímica con curvas de Kaplan-Meier y análisis con prueba de log-rank, se utilizó el programa estadístico STATA v 7. Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo a lo estipulado por Ley General de Salud en materia de investigación, determinado este estudio como investigación sin riesgo.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 186 pacientes con adenocarcinoma de próstata clínicamente localizado propuestos para cirugía radical, de los cuales se excluyeron 7 por resultar tumores evanescentes (con cáncer en las biopsias pero sin tumor detectable en la pieza quirúrgica), a 13 en los que la linfadenectomía pélvica resultó positiva, y 10 por encontrarse con expedientes incompletos; quedando 156 pacientes con adenocarcinoma de próstata confirmado por histopatología. Presentaron seguimiento promedio de 70 meses, con media de edad de 65 años. La distribución en cuanto estadio clínico, estadio patológico definitivo y la correlación entre ellos se muestra en la tabla 1. La cifra de APE preoperatorio promedio fue de 15 ng/ml, la tabla 2 muestra la distribución de las cifras de APE en correlación con el estadio clínico. Al analizar la correlación entre la determinación del estadio clínico y el estadio patológico definitivo, se observó una falla en el 35% de los casos para poder detectar enfermedad extraprostática, y una subestadificación de por lo menos un peldaño en la clasificación TNM, en casi el 90% de los casos.

La mortalidad global observada fue de 6 casos (3.8%), y la específica por cáncer de próstata es de 5 casos (3.2%).

Análisis de recurrencia bioquímica a 5 años de seguimiento

Los pacientes que tenían al menos 60 meses de seguimiento se agruparon para realizar análisis estadístico de recurrencia bioquímica, cumpliendo este periodo 81 pacientes, se presentó recurrencia bioquímica en 48 (59%), con una media de tiempo entre la cirugía y la recurrencia de 22 meses, basados en la prueba de log-rank se analizaron factores que pudieran ser de mayor riesgo para progresión. Inicialmente se analizó si la edad menor de 60 años al momento de la cirugía representaba riesgo de progresión, sin encontrar diferencia entre el grupo de menores de 60 y mayores (grafica 1), para el análisis del APE inicial se agruparon pacientes con APE de 0 a 4ng/ml, 4.1 a 10, 10.1 a 20 y 20.1 o mayor, (grafica 2), no se observó diferencia significativa entre los diferentes grupos. Para el análisis del estadio clínico se agruparon en: incidentales (T1a-T1b), T1c, T2a, T2b y T2c (grafica 3), observando diferencia estadísticamente significativa, teniendo un mayor riesgo de recurrencia el grupo de incidentales y el estadio T2c, con una $p=0.01$. La escala de Gleason de la biopsias fue agrupada en Gleason 1-5, 6, 7 (3+4), 7 (4+3), 8 o mayor (gráfica 4), resultando un factor predictivo de progresión estadísticamente significativo ($p<0.001$), mostrando diferencia a partir del Gleason 7 (4+3). El análisis estadístico del Gleason en la pieza quirúrgica no mostró significancia estadística a pesar de que las curvas de

Kaplan-Meier presentaron comportamiento diferente para cada escala de Gleason (gráfica 5). Así también el estadio clínico definitivo obtenido del análisis de la pieza quirúrgica mostró diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de estadios (grafica 6), con una $p < 0.001$. La presencia de enfermedad extraprostática definida como extensión extracapsular mostró mayor riesgo de recurrencia en aquellos que tenían enfermedad extraprostática (grafica 7), con una $p = 0.0001$. La invasión a vesículas seminales fue otro factor que mostró riesgo estadísticamente significativo (grafica 8) con $p = 0.0006$. Finalmente realizando un análisis multivariado se agrupó a los pacientes en grupos de riesgo (D'Amico), bajo riesgo: Gleason de biopsias de 6 o menor, APE preoperatorio de 10 ng/ml o menor y estadio clínico T2a o menor; riesgo intermedio: Gleason 7, APE entre 10 y 20 ng/ml, estadio clínico T2b; y alto riesgo Gleason 8 o mayor, APE de 20 ng/ml o mayor y estadio clínico T2c. las curvas de Kaplan-Meier muestran comportamiento diferente (gráfica 9), sin embargo la prueba de log rank mostró una diferencia entre los 3 grupos que no es significativa estadísticamente ($p = 0.0512$).

Con el análisis realizado se determinaron como factores de recurrencia bioquímica, el estadio clínico incidental (T1a-T1b) y T2c, el Gleason en biopsias 7 (4+3) o mayor, estadio patológico definitivo T3a o mayor, así

como la presencia de enfermedad extraprostática o invasión a vesículas seminales.

Análisis de recurrencia bioquímica a 10 años de seguimiento

Los pacientes que tenían al menos 120 meses de seguimiento se agruparon para realizar análisis estadístico de recurrencia bioquímica, cumpliendo este requisito 30 pacientes, se presentó recurrencia bioquímica en 19 (63%), con un promedio de tiempo entre la cirugía y la recurrencia de 17 meses, y como en el grupo de 5 años mediante la prueba de log-rank se analizaron factores que pudieran ser de mayor riesgo para progresión, encontrando que solo mostraban diferencia estadísticamente significativa el estadio clínico definitivo (Grafica 10), el Gleason de las biopsias (gráfica 11), la presencia de enfermedad extraprostática e invasión a vesículas seminales (gráfica 12).

DISCUSIÓN

Es complicado analizar una serie de casos con tantos años de seguimiento, los criterios clínicos y quirúrgicos cambian así como las indicaciones de tratamiento las cuales no son las mismas hoy que hace 15 años, cuando se inició la cirugía radical de próstata en nuestra institución se llevaban pacientes con APE elevado, así también la metodología de medición del APE cambió de inmunofluorescencia a radioinmunoanálisis. A pesar de que en nuestra serie de casos es relativamente menor a la de otras series, como las de centros de referencia en EE. UU, el comportamiento clínico y la sobrevida se comportan de manera similar. La subestadificación y falta de concordancia entre el diagnóstico clínico y el estadio patológico son una muestra clara de que se requieren métodos diagnósticos auxiliares como la resonancia magnética con sonda endorrectal para disminuir la cantidad de cirugías en pacientes con enfermedad localmente avanzada. Se ha descrito en la literatura la que un factor importante en la consecución de márgenes libres en la resección es la experiencia del cirujano¹¹, el nuestro es un hospital formador de médicos residentes en donde ellos participan en los procedimientos, factor que se debe considerar al evaluar los resultados de nuestra serie de casos.

CONCLUSIONES:

De acuerdo al análisis de nuestros resultados la tasa de recurrencia bioquímica es de más del 50% es decir estamos dando un tratamiento sub-óptimo a más de la mitad de nuestros pacientes, teniendo que administrar terapias adyuvantes y complementarias, las cuales elevan los costos y la morbilidad. Con los resultados mostrados recomendamos llevar a cirugía radical a pacientes con Gleason menor a 7, con estadios clínicos T2b o menor y que sean considerados en grupos de riesgo bajo a intermedio. El análisis de las variables postoperatorias como el Gleason y el estadio final nos deben indicar cuando el paciente deberá recibir tratamiento complementario, siendo el Gleason 4+3 o mayor, estadio T2c o mayor susceptibles de poder recibir tratamientos con radioterapia, bloqueo hormonal o ambos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Solares ME, Soel J, Viveros JM, Rojas L, Pacheco C, Pérez R, Calderón F. Análisis de sobrevida en pacientes sometidos a prostatectomía radical, en población mexicana. Seguimiento a cinco años. Rev Mex Urol 2004; 64: 54-66.
2. Crawford E. David. Prostate Cancer Annual Update 2005. Clinical care options. Postgraduate Institute for Medicine; pp 43-60.
3. Han M, Partin AW, Zhurak M, Epstein JI Walsh PC. Biochemical recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. J Urol 2003; 169: 517- 523
4. Nelson JB, Lepor H. Prostate cancer: radical prostatectomy. Urol Clin N Am 2003; 30: 703-723.
5. Amling CL. Biochemical recurrence after localized treatment. Urol Clin N Am. 2006; 33: 147-159

6. Jewett MA, Fleshner N, Klotz LH, Nam RK, Trachtenberg J. Radical prostatectomy as treatment for prostate cancer. *Can Med Assoc J* 2003; 168: 1.
7. Sokolof MH, Rinker-Schaeffer CW, Chung LW, Brendler CB. Adjunctive Therapy for men with high risk localized and locally advanced prostate cancer: Targeting disseminated tumor cells. *J Urol* 2004; 172: 2539-2544.
8. Kamat AM, Babaian K, Cheung MR, Naya Y, Huang S, Kuban , Babaian RJ. Identification of factors predicting response to adjuvant therapy in patients with positive margins after radical prostatectomy. *J Urol* 2003; 170: 1860-1863.
9. Palpattu GS, Allaf ME, Trock BJ, Epstein JI, Walsh PC. Prostate specific antigen progression in men with lymph node metastases following radical prostatectomy: Results of long-term follow-up. *J Urol* 2004; 172: 1860-1864.

10. Powell IJ, TAngen CM; Miller GJ, Lowe BA, Carroll PR, Osswald MB, White R, Thompson IA; Crawford ED. Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy for clinical T3/T4 carcinoma of the prostate: 5-year followup, phase II southwest oncology group study 9109. J Urol 2002; 168: 2016- 2019.

11. Hernandez DJ, Epstein JI, Trock BJ; Tsuzuki T, Carter HB, Walsh PC. Radical retropubic prostatectomy. How often do experienced surgeons have positive surgical margins when there is extraprostatic extension in the region of the neurovascular bundle? J Urol 2005; 173: 446-449.

ANEXOS

TABLAS

Tabla 1

| Estadio Clínico | pT2a | pT2b | pT2c | pT3a | pT3b | pT4 | Total |
|------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|--------------|
| T1a | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 3 (2%) |
| T1b | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 4 (3%) |
| T1c | 9 | 5 | 26 | 7 | 5 | 4 | 56 (36%) |
| T2a | 4 | 9 | 20 | 9 | 6 | 3 | 51 (32%) |
| T2b | 3 | 4 | 7 | 5 | 2 | 2 | 23 (15%) |
| T2c | 3 | 1 | 3 | 3 | 6 | 3 | 19 (12%) |
| Total | 19 (12%) | 21 (14%) | 59 (38%) | 24 (15%) | 20 (13%) | 13 (8%) | 156 |

Distribución de pacientes por estadio clínico y correlación con el estadio patológico definitivo

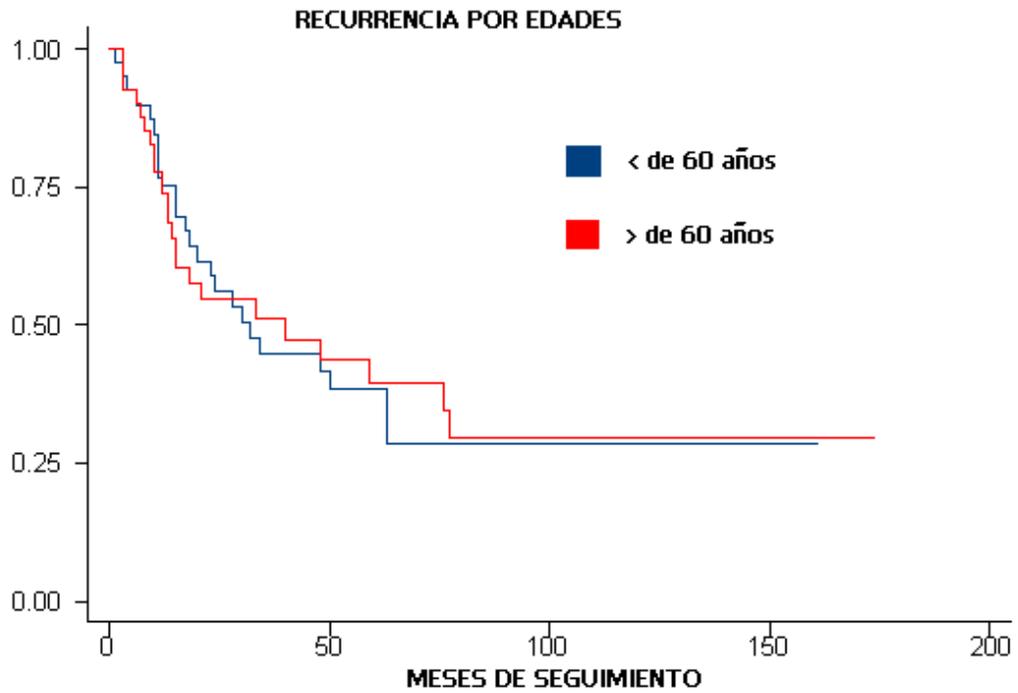
Tabla 2

| Estadio Clínico | APE 1 - 4 | APE 4.1 - 10 | APE 10.1 - 20 | APE >20 |
|------------------------|----------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------|
| T1a | 1 | 1 | 0 | 1 |
| T1b | 3 | 1 | 0 | 0 |
| T1c | 2 | 30 | 14 | 10 |
| T2a | 3 | 20 | 22 | 6 |
| T2b | 1 | 10 | 8 | 4 |
| T2c | 0 | 7 | 8 | 4 |
| Total | 10 (6%) | 69 (45%) | 52 (33%) | 25 (16%) |

Distribución de pacientes por APE preoperatorio y correlación con estadio clínico

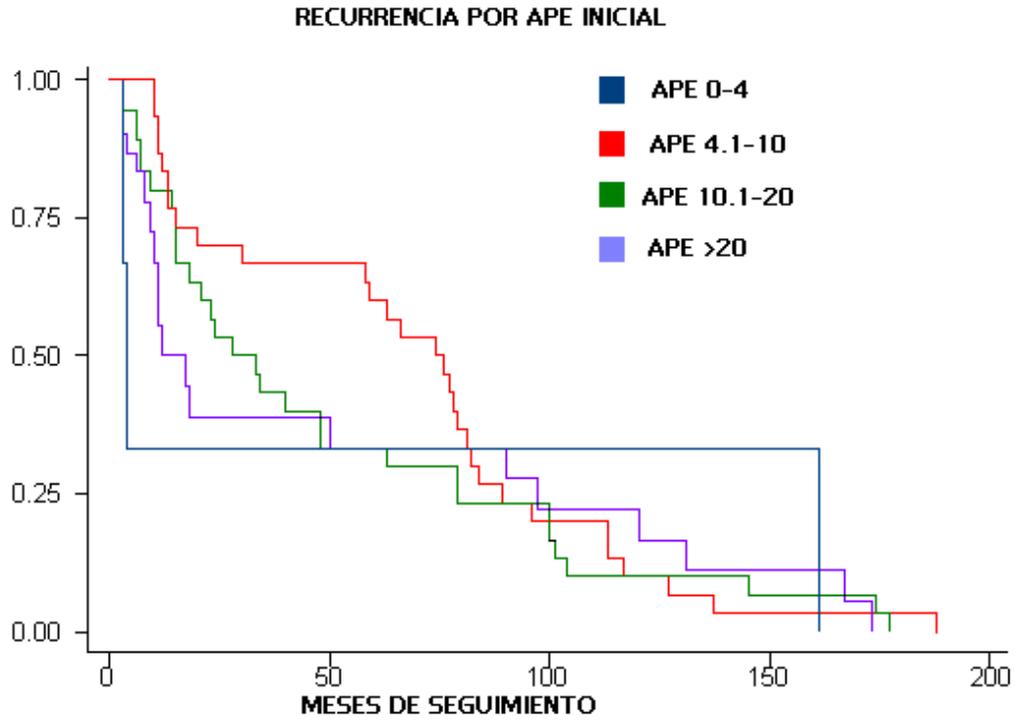
GRAFICAS

Gráfica 1



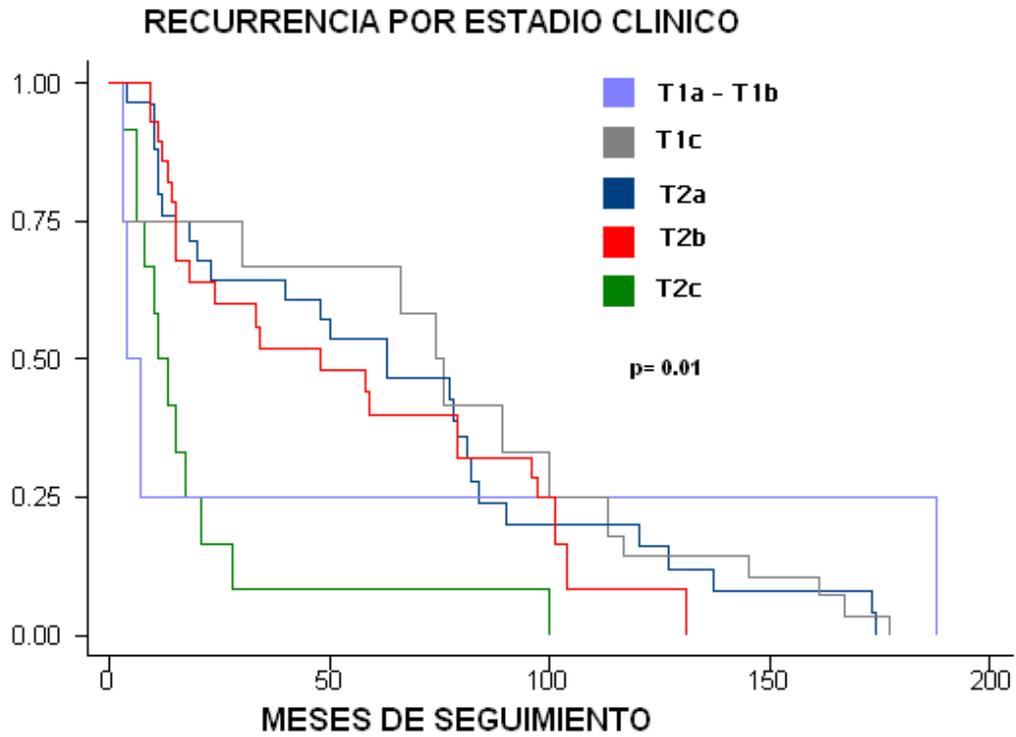
Recurrencia bioquímica de acuerdo a grupo de edad menores y mayores de 60 años.

Grafica 2



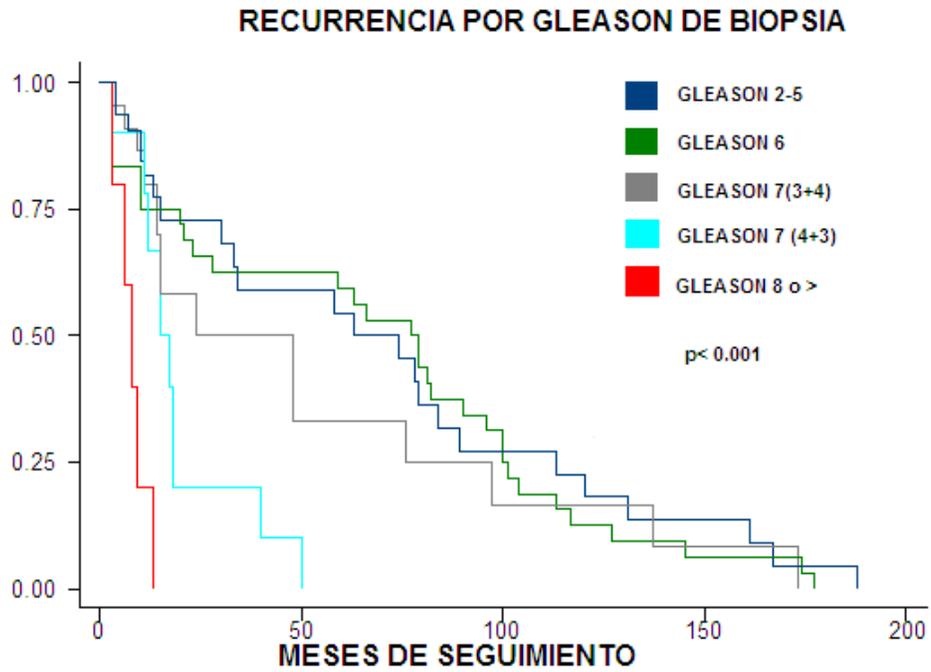
Recurrencia bioquímica de acuerdo al APE preoperatorio, en análisis de seguimiento de 5 años

Grafica 3



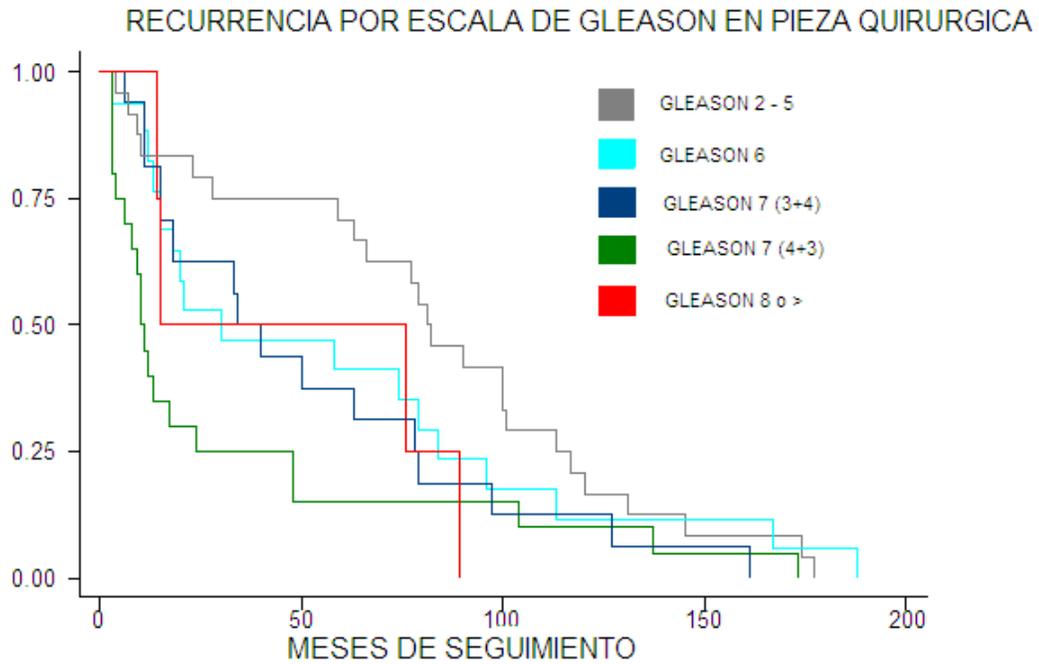
Recurrencia bioquímica por estadio clínico TNM 2002, en análisis de seguimiento de 5 años

Grafica 4



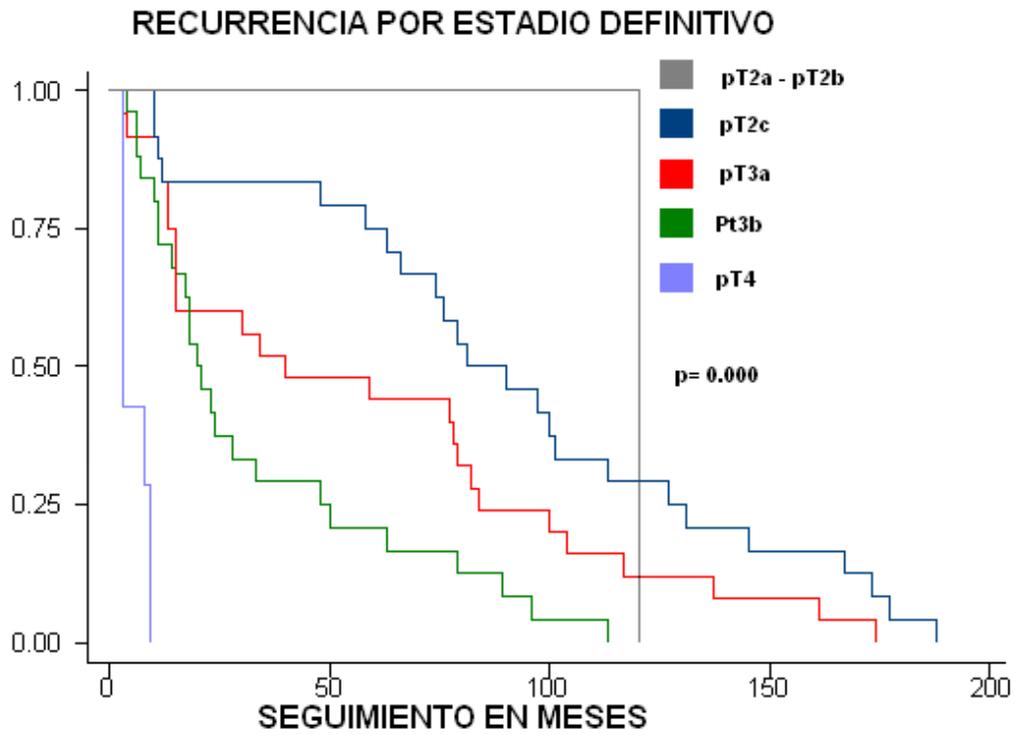
Recurrencia bioquímica de acuerdo al puntaje de Gleason de la biopsia, en análisis de seguimiento de 5 años

Gráfica 5



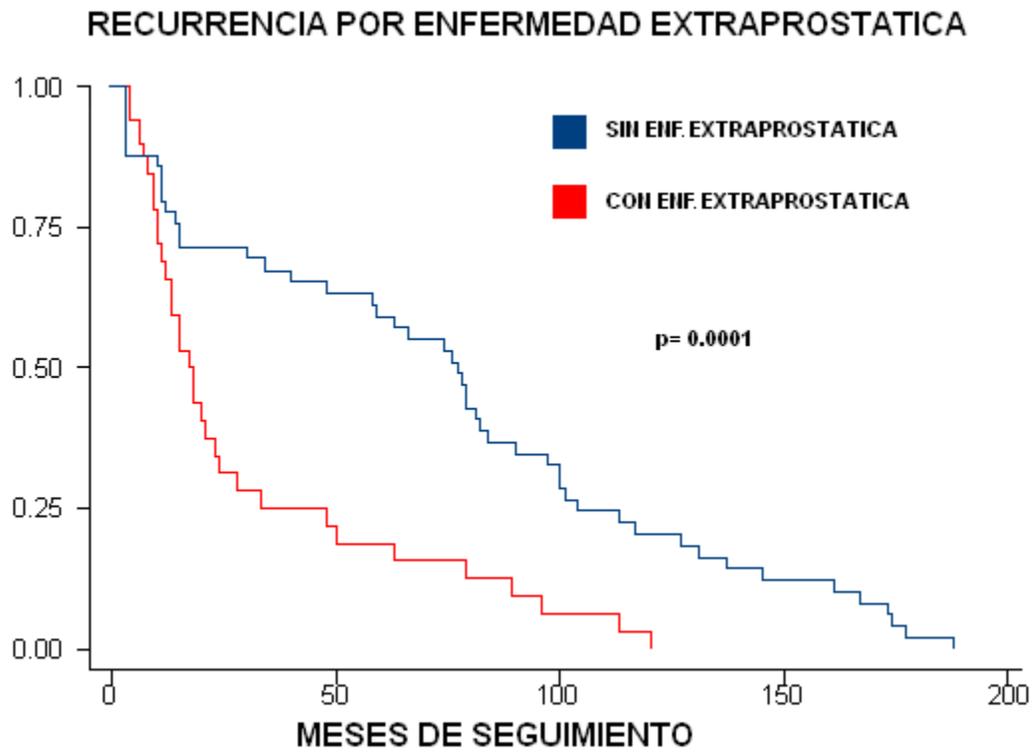
Recurrencia bioquímica de acuerdo al puntaje de Gleason de la pieza quirúrgica (definitivo), en análisis de seguimiento de 5 años

Gráfica 6



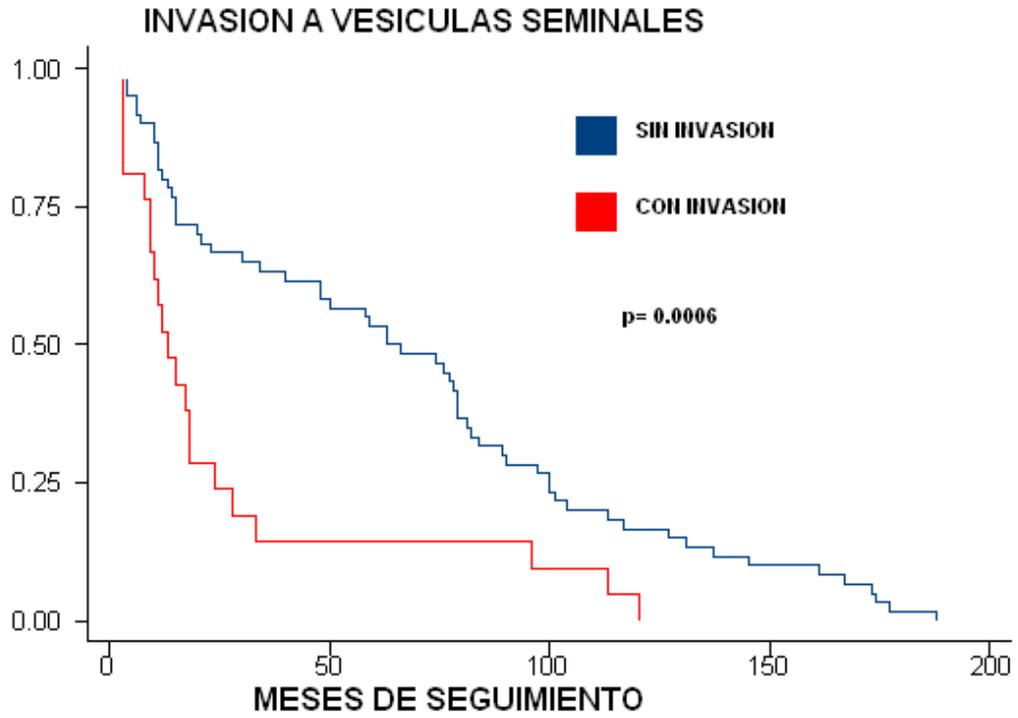
Recurrencia bioquímica de acuerdo al estadio patológico definitivo, en análisis de seguimiento de 5 años

Gráfica 7



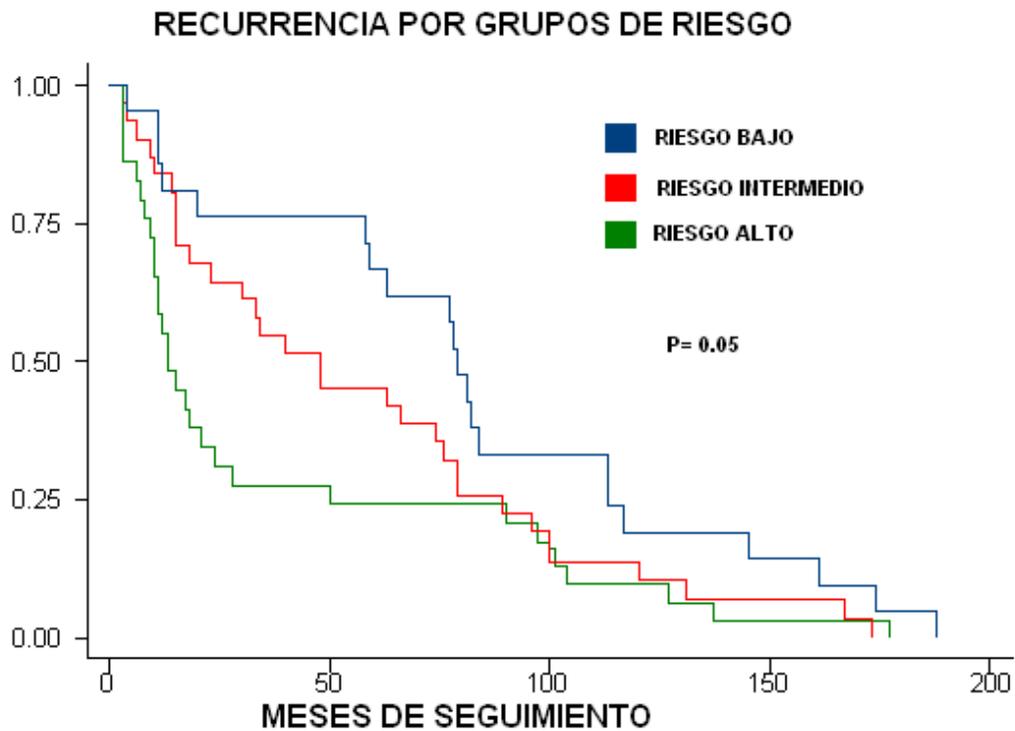
Recurrencia bioquímica de acuerdo a la presencia de enfermedad extraprostática, en análisis de seguimiento de 5 años

Gráfica 8



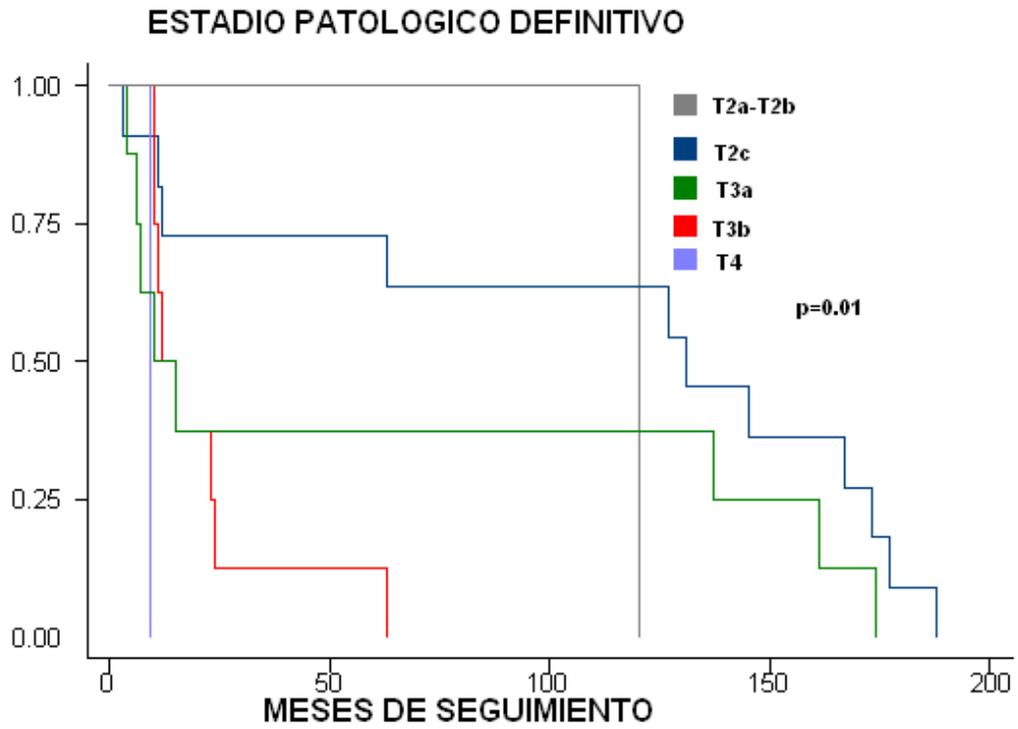
Recurrencia bioquímica en correlación a invasión a vesículas seminales, en análisis de seguimiento de 5 años

Gráfica 9



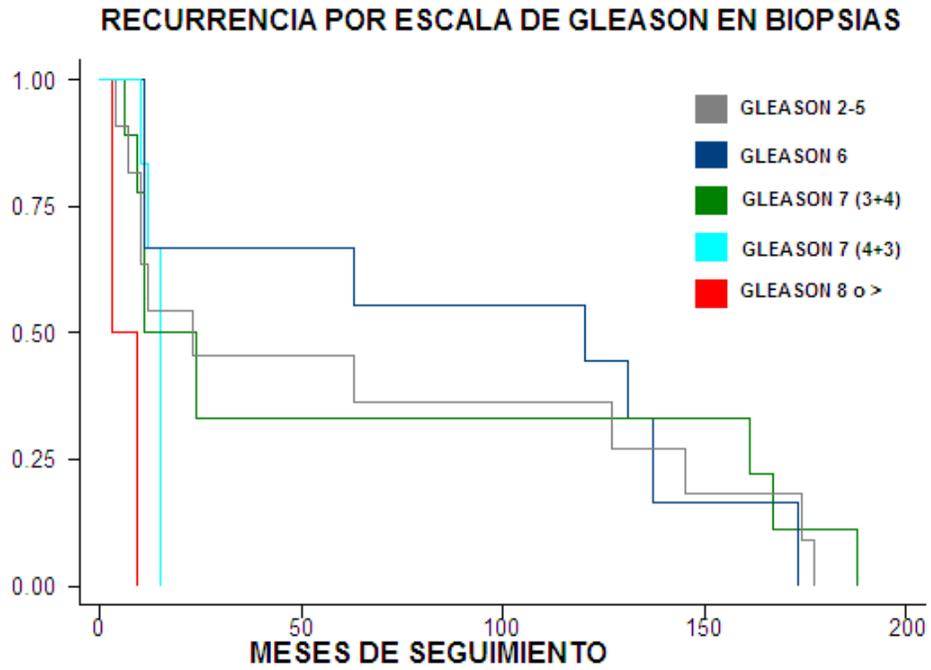
Analisis multivariado de recurrencia bioquímica de acuerdo a los grupos de riesgo de D'Amico, bajo (T1a-T2a, APE menor a 10, Gleason 6 o menor), intermedio (T2b, APE menor de 20, Gleason 7) o alto (T2c, APE mayor de 20, Gleason 8 o mayor), en análisis de 5 años de seguimiento

Gráfica 10



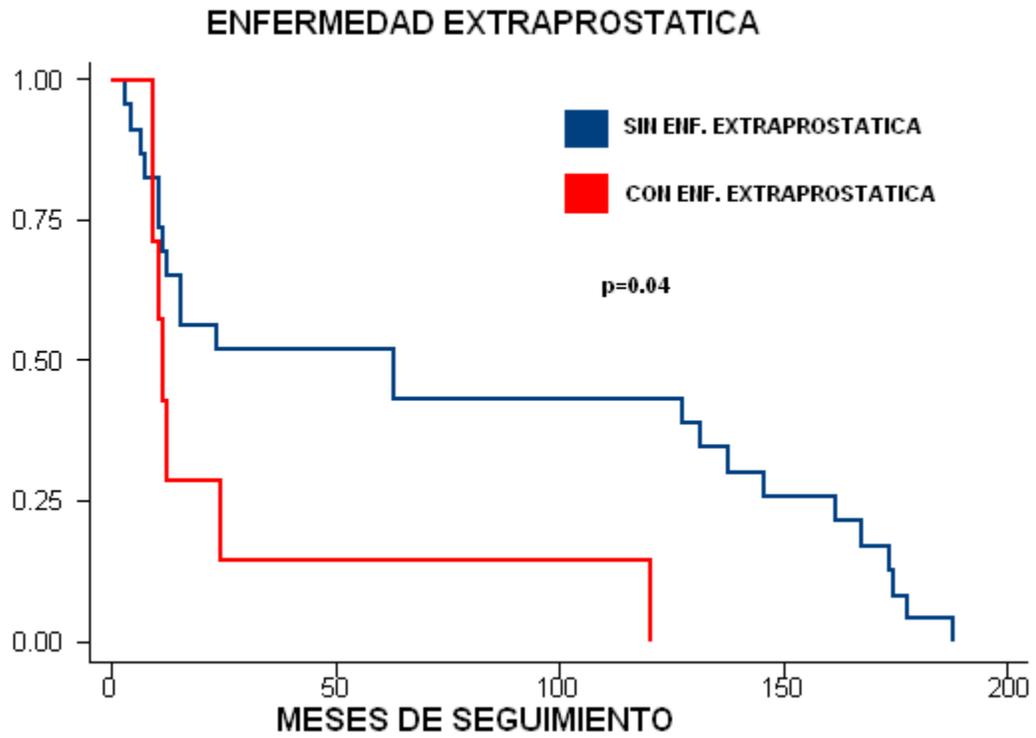
Análisis de 10 años de seguimiento, recurrencia bioquímica de acuerdo a estadio patológico definitivo

Gráfica 11



Recurrencia bioquímica de acuerdo al puntaje de Gleason de la biopsia, en el seguimiento a 10 años

Gráfica 12



Recurrencia bioquímica correlacionada con la presencia de enfermedad extraprostática