

MÁRGENES QUIRÚRGICOS POSITIVOS EN EL ADENOCARCINOMA PROSTÁTICO. ANÁLISIS DE FACTORES PREOPERATORIOS

RODRIGO LEDEZMA ROJAS², MAGDALENA MIRA OLIVOS², RODRIGO MALUJE JURI³,
LUIS MONDACA CORNEJO⁴, DR. JUAN CABEZAS CASTILLO⁵.

POSITIVE SURGICAL MARGINS IN THE PROSTATE ADENOCARCINOMA. ANALYSIS OF PREOPERATORY FACTORS

Antecedents: The positive surgical margins are related with the relapse of the prostate cancer in subjected patients to radical prostatectomy. The objective is to determine the incidence of them and its relationship with preoperative factors.

Materials and Methods: Retrospective study of 85 patients with diagnostic of prostate cancer located, subjected to radical prostatectomy. registered age, stadium tumorous, APE preoperative and grade of Gleason of the biopsy preoperatory. According to commitment of surgical margins, it was divided the patients in a group test and another control.

Results: The age average was $63,3 \pm 5,8$ years. It was observed that 38,8% was positive surgical margins and 61,2% they were negative. The APE average was 12,9 ng/ml. The patients that presented positive margins had an APE and a more Gleason's Score that the patients with negative surgical margins, being statistically both significant differences. As for age and stadium tumorous there were not significant differences between both groups.

Conclusions: These data indicate that a very high APE and a high Gleason's Score have an influence in the incidence of the commitment of the surgical margins, that which would influence according to the literature in the relapse of the long term illness.

Key words: prostatic neoplasms, prostatectomy, recurrence, prostatic-specific antigen, Gleason.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la sexta causa de cáncer en el mundo y la tercera causa de cáncer en el hombre. En el año 2000, el número estimado de casos de cáncer de próstata en el mundo era de 513.000. Por otro lado, la incidencia de cáncer prostático ha tenido una tendencia creciente en forma permanente en la mayoría de los países.(1) Chile tiene una tasa de 16,6/100.000 habitantes, siendo la tercera causa de muerte por cáncer. (2) Dentro de la mortalidad global por cáncer en Chile, el adenocarcinoma de próstata tuvo el

mayor aumento en el número absoluto de muertes y un ascenso anual de las tasas de 7.8%. (3)

El diagnóstico de adenocarcinoma de próstata se realiza en base a tres elementos: el tacto rectal, el antígeno prostático específico (APE) y la ecografía transrectal, completándose con una biopsia de próstata ecodirigida a zonas hipoecoicas, analizada según el Score de Gleason, fundamental para el diagnóstico definitivo.(4)

El tratamiento de esta patología se decide en base al estado de infiltración de acuerdo a la clasificación internacional TNM. Una vez hecho el diagnóstico adenocarcinoma de próstata clínicamente localizado, es decir, tumores no

² Estudiante 7º año Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ³ Estudiante 7º año Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ⁴ Estudiante 7º año Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ⁵ Médico Urologo, Hospital J. J. Aguirre.

palpables (estadío T1) con APE alterado y tumores palpables sin extensión extraprostática (estadío T2). Actualmente el mejor tratamiento es la prostatectomía radical, ya que es el único tratamiento que realmente remueve la glándula prostática, en comparación con otras opciones terapéuticas como la radioterapia externa y la braquiterapia (radioterapia con implantación de semillas radioactivas). La prostatectomía radical suprapúbica introducida por Walsh en 1983, tiene una tasa de sobrevida libre de progresión a los 7 años de 79% para los estadios T1 y de 66% para los T2, reportando otros estudios una tasa global de sobrevida libre de progresión por APE de 68%. (5, 6,7)

En el seguimiento de los pacientes sometidos a una prostatectomía radical, la primera evidencia de recurrencia del cáncer es la elevación de los niveles séricos del APE, llamada también recidiva bioquímica. Esta se define como la elevación del APE sobre 0,1ng/ml en dos exámenes consecutivos. (8, 9,10) En este sentido múltiples estudios internacionales han distinguido factores asociados a la recidiva de esta enfermedad. Entre los factores preoperatorios aceptados se encuentra el nivel sérico de APE, el score de Gleason de la biopsia dirigida por la ecografía transrectal y el estadío tumoral; siendo cada uno de ellos factores independientes de la progresión de esta enfermedad. Por otro lado, también existen factores postoperatorios que han demostrado aumentar el riesgo de recidiva bioquímica, como son el grado de Gleason de la pieza quirúrgica, la extensión extracapsular, el compromiso de las vesículas seminales, las metástasis a linfonodos regionales y los márgenes quirúrgicos positivos.(11,12,13) Este último factor, sería un predictor independiente de recidiva bioquímica.(14)

El objetivo de este trabajo es determinar la frecuencia de márgenes quirúrgicos positivos en las biopsias de la pieza operatoria de pacientes sometidos a prostatectomía radical y analizar si la presencia de los factores preoperatorios descritos en la literatura internacional implicados en la recidiva bioquímica se relacionan con la presencia de márgenes quirúrgicos positivos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudió en forma retrospectiva 85 fichas clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer prostático localizado (estadios T1-T2) sometidos a prostatectomía radical entre los años 1998-2001 en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

La indicación de cirugía prostática se hizo en base a una etapificación compatible con un estadío clínicamente localizado, en base a APE elevado, tacto rectal sospechoso y biopsia prostática transrectal ecodirigida, y cintigrafía ósea negativa para metástasis.

En todos los pacientes se registraron la edad, el estadío tumoral, el APE preoperatorio y grado de Gleason de la biopsia. Además se analizaron las biopsias de las piezas operatorias registrándose el compromiso de los márgenes quirúrgicos.

Los pacientes se separaron en un grupo control, que fueron los pacientes con márgenes quirúrgicos negativo y un grupo test que fueron los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos.

Los datos obtenidos fueron almacenados y analizados en el programa estadístico Epi Info versión 2002. Las comparaciones se realizaron mediante un test no paramétrico tipo t-student, considerándose significancia estadística a un p value < 0,05.

RESULTADOS

La edad promedio fue $63,3 \pm 5,8$ años, con una mediana de 64(rango entre 46 a 74). La tabla 1 resume las características clínicas preoperatorias de los pacientes.

Tabla 1

Distribución de la muestra (n=85)		
Variable	Nº	%
Estado Clínico		
T1 a	3	3,5
T1 c	43	50,6
T2 a	16	18,8
T2 b	11	12,9
T2 c	12	14,1
Grado Gleason Biopsia		
8-10	7	8,2
5-7	57	67,1
1-4	21	24,7
APE previo(ng/ml)		
≤ 4	2	2,4
4-10	38	44,7
10-20	33	38,8
≥ 20	12	14,1

En los resultados de las biopsias postoperatorias, un 38,8% (33/85) presentó márgenes quirúrgicos positivos (grupo test) y en un 61,2% (52/85) éstos fueron negativos (grupo control). En cuanto a la edad, no hubo diferencias significativas entre el grupo test y el control ($p=0,28$).

El promedio de APE en la muestra fue 12,9 ng/ml $\pm 9,2$. La media de APE para el grupo tests fue 9,6 ng/ml $\pm 5,7$ con una mediana de 9,3; en el grupo control se obtuvo una media de 16,4 ng/ml $\pm 10,8$ con una mediana de 13. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,012$). La distribución de los valores de APE se describe en la tabla 2.

Tabla 2

Distribución de márgenes quirúrgicos según APE		
APE pre op (ng/ml)	Compromiso de márgenes	
	Positivo	Negativo
≤ 4	0	2
4-10	10	28
10-20	18	15
≥ 20	5	7
Total	33	52

En cuanto al grado de Gleason de la biopsia preoperatoria no hubo diferencias significativas entre el grupo test y control entre los de grado bajo e intermedio ($p=0,06$). Por otro lado, entre los que presentaban Gleason intermedio y alto, hubo diferencias significativas entre test y control ($p=0,015$). La distribución de los valores de grado de Gleason se describen en la tabla 3.

Finalmente en la tabla 4 se describen las características de ambos grupos en cuanto al estadio tumoral.

Tabla 3

Gleason	Distribución de márgenes quirúrgicos según grado de Gleason en biopsia	
	Compromiso de márgenes	
	Positivo	Negativo
2-4	7	14
5-7	20	37
8-10	6	1
Total	33	52

Tabla 4

Estado	Distribución de márgenes quirúrgicos según el estadio tumoral	
	Compromiso de márgenes	
	Positivo	Negativo
T1a	1	2
T1c	10	33
T2a	8	8
T2b	7	4
T2c	7	5
Total	33	52

DISCUSIÓN

El gold standard para determinar si el paciente se encuentra libre de enfermedad tras la realización de la prostatectomía radical, es la presencia de niveles de APE indetectables.⁽¹⁵⁾ Por lo tanto, el APE es un examen indispensable en el seguimiento de estos pacientes, permitiendo de esta manera, el uso de tratamientos asociados en un momento oportuno, con el fin de aumentar la sobrevida a largo plazo de estos enfermos.

Los márgenes quirúrgicos positivos se han asociado a mayor riesgo de recidiva bioquímica en múltiples estudios. En la literatura se describe una incidencia de márgenes quirúrgicos positivos que varía entre 34-43%.⁽¹³⁻¹⁴⁾ En nuestra revisión fue 38,8%.

Por otro lado, mediante análisis multivariado en varios estudios se ha determinado que existen predictores de progresión de la enfermedad tras la cirugía radical de próstata. En

este sentido, se reconoce la edad del paciente, la etnia, el nivel de APE preoperatorio, el grado de Gleason y el estadio tumoral como predictores preoperatorios; la extensión tumoral extracapsular, el compromiso de vesículas seminales y las metástasis a linfonodos, además del compromiso de borde quirúrgico, indican que ya no se trata de una enfermedad localizada, siendo predictores postoperatorios de recidiva bioquímica.(11-14)

De acuerdo a los objetivos se apreció que el grupo con márgenes quirúrgicos positivos tenía significativamente un APE preoperatorio mas elevado que el grupo control y además hay un grupo mayor, estadísticamente significativo, de pacientes con márgenes quirúrgicos positivos que presenta grado alto de Gleason en comparación con el Gleason intermedio.

Con esto podemos decir que de los factores preoperatorios descritos por la literatura asociados a la recidiva bioquímica, un APE muy elevado y un Gleason de alto grado se asocian a una mayor incidencia de márgenes quirúrgicos positivos en la prostatectomía radical durante el tratamiento del cáncer prostático clínicamente localizado.

Sin embargo creemos que se requiere de un seguimiento a largo plazo de estos pacientes para comprobar en forma más exacta nuestros resultados y su concordancia con lo descrito por los autores internacionales.

RESUMEN

Antecedentes: Los márgenes quirúrgicos positivos se relacionan con la recidiva del cáncer prostático en pacientes sometidos a prostatectomía radical. El objetivo es determinar la incidencia de ellos y su relación con factores preoperatorios.

Materiales y Métodos: Estudio retrospectivo de 85 pacientes con diagnóstico de cáncer prostático localizado, sometidos a prostatectomía radical. Se registró edad, estadio tumoral, APE preoperatorio y grado de Gleason de la biopsia preoperatoria. Según compromiso de márgenes quirúrgicos, se dividió a los pacientes en un grupo test y otro control.

Resultados: La edad promedio fue $63,3 \pm 5,8$ años. Se observó que un 38,8% fueron márgenes quirúrgicos positivos y un 61,2% fueron negativos. El APE promedio fue 12,9 ng/ml. Los pacientes que presentaron márgenes positivos tenían un APE y un Score de Gleason mayor que los pacientes con márgenes quirúrgicos negativos,

siendo ambas diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a edad y estadio tumoral no hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

Discusión : Estos datos indican que un APE muy elevado y un Score Gleason alto tienen influencia en la incidencia del compromiso de los márgenes quirúrgicos, lo cual influiría según la literatura en la recidiva de la enfermedad a largo plazo.

Palabras Claves: neoplasia prostática, prostatectomía, recurrencia, antígeno prostático específico, Gleason.

BIBLIOGRAFÍA

1. GRÖNBERG H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003; 361:859-864.
2. MEDINA E, KAEMPFER A. Mortalidad por cáncer en Chile: consideraciones epidemiológicas. *Rev Med Chile* 2001; 129(10): 1195-1202.
3. MEDINA E, KAEMPFER A. Aspectos epidemiológicos de la patología prostática en Chile. *Rev Chil Salud Pública* 2000; 4(1): 7-14.
4. ELLIS, W; CHETNER, M; PRESTON, S; BRAWER, M. Diagnosis of Prostatic Carcinoma: The Yield of Serum Prostate Specific Antigen, Digital Rectal Examination and Transrectal ultrasonography. *J. Urol.* 1994; 152: 1520-1525.
5. CATALONA W, SMITH D. 5-year Tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1837-1842.
6. CATALONA W, SMITH D. Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. *J Urol* 1998; 160(6 Pt2): 2428-2434.
7. WALSH P, PARTION A, EPSTEIN J. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10-years. *J Urol* 1994; 152: 1831-1836.

8. TRAPASSO J, DE KERNION J, SMITH R, DOREY F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994; 152: 1821-1825.
9. HAESE A, HULAND E, GRAEFEN M, HAMMERER P, NOLDUS J, HULAND H. Ultrasensitive detection of prostate specific antigen in the followup of 422 patients after radical prostatectomy. *J Urol* 1999; 161: 1206-1211.
10. MALKOWICZ B. Serum prostate-specific antigen elevation in the post-radical prostatectomy patient. *Urol Clin North Am* 1996; 23(4): 665-675.
11. HULL G, RABBANI F, ABBAS F, WHEELER T, KATTAN M, SCARDINO P. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients. *J Urol* 2002; 167:528-534.
12. KOCH M, FOSTER R, BELL B, BECK S, CHENG L, PAREKH D, JUNG S. Characterization and predictors of prostate specific antigen progression rates after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2000; 164: 749-753.
13. KUPELIAN P, KATCHER J, LEVIN H, ZIPPE C, KLEIN E. Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer. *Urology* 1996; 48(2): 249-260.
14. GROSSFELD G, CHANG J, BROERING J, MILLER D, YU J, FLANDERS S, HENNING J, STIER D, CARROLL P. Impact of positive surgical margins on prostate cancer recurrence and the use of secondary cancer treatment: data from the capsure database. *J Urol* 2000; 163:1171-1177.
15. POUND C, PARTIN A, EPSTEIN J, WALSH P. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997; 24(2): 395-406.

Correspondencia:

Rodrigo Ledezma Rojas

rledezma@chilesat.net