

# Seguimiento bioquímico de 99 pacientes sometidos a prostatectomía radical durante 3 años en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Enrique Ossandón S<sup>(1)</sup>, Juan Cabezas C<sup>(1)</sup>, Rodrigo Ledezma R<sup>(2)</sup>, Magdalena Mira O<sup>(2)</sup>, Ivan Sepúlveda A<sup>(2)</sup>.

## Resumen

En el seguimiento de pacientes sometidos a prostatectomía radical, la primera evidencia de recidiva es la elevación del antígeno prostático específico (APE) sobre 0,4ng/ml. El objetivo es evaluar la recidiva bioquímica (RB) según distintos parámetros (APE, etapa clínica y estadio patológico).

Estudiamos retrospectivamente a 99 pacientes con adenocarcinoma prostático localizado sometidos a prostatectomía radical en nuestro hospital en el período 1998-2001. Se obtuvieron los datos mediante el análisis de fichas clínicas y contacto telefónico de los pacientes. Se estudiaron las características clínicas y anatomopatológicas en relación a la RB. En el análisis estadístico se consideró significativo un p-value <0,05.

El promedio de edad de la población fue 64,07 años, con un seguimiento de 37,3 meses. La RB global fue de un 34%; ésta resultó ser significativamente mayor en etapa clínica T2 (48,7%), en pacientes con APE >10ng/ml (44,8%), Gleason score de alto grado (66%), bordes quirúrgicos positivos (55,9) y compromiso de vesículas seminales (76,4%).

Este estudio nos permitió concluir que se pueden considerar como predictores de RB elementos clínicos (tacto rectal positivo y APE > 10 ng/ml) y anatomopatológicos (Gleason score de alto grado, bordes quirúrgicos positivos y vesículas seminales comprometidas), en el seguimiento de pacientes sometidos a prostatectomía radical.

Palabras claves: antígeno prostático específico, neoplasias prostáticas, recurrencia, prostatectomía.

<sup>(1)</sup>Servicio de Urología. Hospital Clínico Universidad de Chile; <sup>(2)</sup>Interno de Medicina. Universidad de Chile.

Correspondencia: Dr. Enrique Ossandón S. Servicio de Urología. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santos Dumont 999. Independencia. Santiago. Teléfono 7778758.



## Summary

*Detectable serum prostate specific antigen (PSA) after radical prostatectomy greater than 0,4 ng/ml indicates recurrence of disease and treatment failure. We characterized PSA recurrence after radical prostatectomy and identify predictors.*

*We retrospectively reviewed the medical records of 99 patients with clinically localized prostate cancer who underwent radical prostatectomy between 1998 and 2001. We study associations between clinical (PSA, clinical stage) and pathological findings with biochemical recurrence.*

*The mean age at time of surgery was 64,07 years, a mean followup of 37,3 months. The biochemical recurrence was 34%. The T2 stage, PSA over 10 ng/ml, high grade Gleason score, positive surgical margins, seminal vesicle involvement and capsular invasion were significant associated with biochemical recurrence.*

*This study allows us to conclude that preoperative (serum PSA level greater than 10 ng/ml, high grade Gleason score, positive digital rectal examination) and postoperative (pathological findings) were predictive of biochemical recurrence in patients underwent radical prostatectomy for prostate cancer following.*

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

## Introducción

El adenocarcinoma prostático se ha transformado en los últimos años en un importante problema de salud pública debido al aumento progresivo de su incidencia, atribuible al envejecimiento poblacional y a programas de detección precoz. Es la sexta neoplasia más común en el mundo y el tercer cáncer más prevalente en el hombre<sup>(1,2)</sup>.

El mejor tratamiento para el cáncer prostático clínicamente localizado actualmente es la prostatectomía radical, esta tiene una tasa de supervivencia libre de progresión a los 10 años hasta un 75% y de un 61 a 66% a 15 años de seguimiento<sup>(3-7)</sup>.

En el seguimiento de los pacientes sometidos a una prostatectomía radical, la primera evidencia de recidiva es la elevación de los niveles séricos del APE sobre 0,4ng/ml. Esta recurrencia bioquímica precedería a la recurrencia clínica en 2 a 5 años<sup>(8-11)</sup>.

Actualmente, se dispone de elementos clínicos y de laboratorio capaces de predecir un mal

resultado a largo plazo. Entre ellos se encuentran el nivel sérico de APE, el score de Gleason de la biopsia dirigida por la ecografía transrectal y el estadio tumoral, como predictores preoperatorios. Por otro lado, también existen predictores 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, el compromiso de linfonodos regionales y los márgenes quirúrgicos positivos<sup>(13,14)</sup>.

El objetivo de este estudio es evaluar la recidiva bioquímica según los parámetros clínicos y patológicos, pre como postoperatorios.

## Material y Método

Se realizó un estudio retrospectivo de 126 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma prostático, clínicamente localizado, sometidos a prostatectomía radical y linfadenectomía ileoobturatriz entre Diciembre de 1998 y Agosto del 2001 en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Todos los pacientes sometidos a prostatectomía radical cuentan con una etapa clínica preoperatoria (APE y tacto rectal), biopsias transrectales ecodirigidas y un cintigrama óseo negativo para metástasis.

Se consideró como seguimiento adecuado aquellos pacientes con al menos 3 niveles de APE anuales dentro de los 2 primeros años y 2 niveles de APE anuales en los años siguientes. Se definió como recidiva bioquímica aquellos niveles de APE  $\geq$  0,4 ng/ml. No se incluyó a pacientes que recibieron hormonoterapia neoadyuvante.

Los datos se obtuvieron mediante el análisis de fichas clínicas y el contacto telefónico con los pacientes. Se excluyeron 24 pacientes por



seguimiento inadecuado y 3 pacientes por compromiso ganglionar. En todos los casos se registró el resultado anatomopatológico de la pieza operatoria (Score de Gleason, bordes quirúrgicos, compromiso de cápsula y de vesículas seminales).

Los datos fueron almacenados y analizados en el programa estadístico Epi Info versión 2002. En el análisis estadístico se consideró significativo un  $p$  value  $< 0,05$ .

### Resultados

El promedio de edad de la población fue 64,07 años, con un rango que fluctuó entre los 50 y 74 años. El seguimiento promedio de los pacientes fue de 37,3 meses con un rango de 24 a 62 meses.

Respecto de los parámetros preoperatorios, el APE promedio preoperatorio fue de 9,9ng/ml, APE  $< 10$  ng/ml se presentó en 68,7% y  $> 10$  ng/ml en el 31,3%; el estadio clínico T1 representa el 58,6% y T2 41,4%; el Score de Gleason intermedio fue el más frecuente en la biopsia preoperatoria (72,7 %). La tabla n°1 resume las características preoperatorias de los pacientes.

En la tabla 2 se observa que en el estudio anatomopatológico postoperatorio predominó el Score de Gleason moderadamente diferenciado (88,9%). Se presentó margen

quirúrgico positivo en un 41,6%, compromiso de vesículas seminales en un 17,7% y de cápsula en el 61%.

La RB global fue de un 34%, en un tiempo promedio de 12,8 meses y en el 55% dentro del primer año de seguimiento (figura n°1). La relación estadística entre la RB y parámetros tanto pre como postoperatorios se resume en las tablas 3 y 4. La RB resultó ser significativamente mayor ( $p < 0,05$ ) en etapa

### Tabla 1

*Distribución de parámetros clínicos preoperatorios.*

	N°	%
Estadio Clínico		
T1 b	1	1
T1 c	57	57,6
T2 a	26	26,2
T2 b	9	9,1
T2 c	6	6,1
Grado Gleason Biopsia		
8-10	6	6,1
5-7	72	72,7
2-4	21	21,2
APE previo(ng/ml)		
$< 10$	68	68,7
10-20	24	24,2
$> 20$	7	7,1

### Tabla 2

*Distribución de los parámetros postoperatorios*

	N°	%
Estudio Anatomopatológico		
Gleason		
8-10	4	4,0
5-7	88	88,9
2-4	7	7,1
Compromiso tumoral		
Márgenes quirúrgicos	41	41,6
Vesículas Seminales	17	17,7
Cápsula	60	61

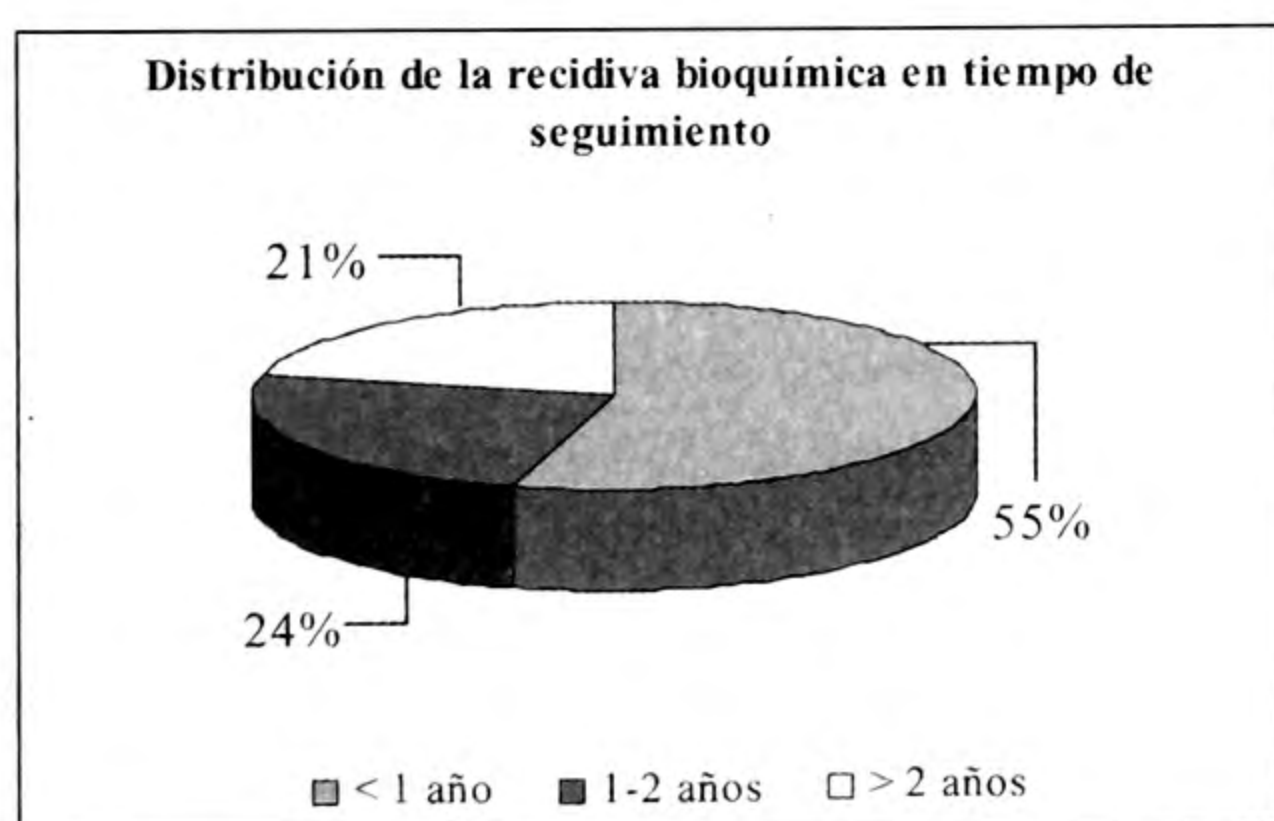


Figura 1: Distribución de la recidiva bioquímica en tiempo de seguimiento.



### Tabla 3

Análisis estadístico de la recidiva bioquímica según parámetros preoperatorios

Variable		p-value
Estado Clínico		
T1 v/s T2	22,8 v/s 48,7%	0,01
Score de Gleason		
8-10 v/s 5-7		0,02
5-7 v/s 2-4		0,07
APE (ng/ml)		
<10 v/s $\geq$ 10	26,9 v/s 44,8%	0,03

### Tabla 4

Análisis estadístico de la recidiva bioquímica según parámetros anatomopatológicos

		p-value
Score de Gleason		
8-10 v/s 5-2	66 v/s 33%	0,03
Compromiso de márgenes		
positivo v/s negativo	55,9 v/s 21,2%	0,002
Compromiso de cápsula		
positivo v/s negativo	48,9 v/s 12,1%	0,001
Vesículas seminales		
infiltradas v/s libres	76,4 v/s 25,3	0,0001

clínica T2 v/s T1, en pacientes con APE >10ng/ml v/s  $\leq$  10 ng/ml, con Score de Gleason de alto grado v/s intermedio y bajo grado, bordes quirúrgicos positivos v/s negativos, con compromiso de vesículas seminales v/s vesículas libres y cápsula infiltrada v/s cápsula libre.

#### Discusión

La recidiva bioquímica, es decir, la elevación de los niveles de APE, se adelanta al fracaso clínico (local o a distancia) en 2 a 5 años como promedio<sup>(13)</sup>. Cada vez es más frecuente iniciar un tratamiento con recidiva bioquímica sin evidencias de un fracaso clínico, y por lo

tanto nos permite acortar el período de observación necesario para tomar una conducta terapéutica adecuada.

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo nos confirman resultados internacionales respecto de la importancia de algunos factores clínicos preoperatorios (APE y tacto rectal) y postoperatorios (estudio anatomopatológico) como predictores de RB<sup>(14-17)</sup>.

La mayoría de las RB ocurren en precozmente antes del primer año (55%), lo que confiere a este subgrupo un peor pronóstico, ya que más de la mitad de este grupo tendrá fracaso clínico antes de los 5 años<sup>(13)</sup>.

#### Conclusiones

Se pueden considerar como predictores de RB elementos clínicos (tacto rectal positivo y APE >10 ng/ml) y anatomopatológicos (Gleason score de alto grado, bordes quirúrgicos positivos, vesículas seminales comprometidas e infiltración capsular), en el seguimiento de pacientes sometidos a prostatectomía radical.

#### Referencias

1. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003; 361: 859-864.
2. Nelson W, De Marzo A, Isaacs W. Prostate Cancer. *NEJM* 2003; 349: 366-81.
3. 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): 2428-34.
4. 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: 1831-36.
5. 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: 528-34.
6. Zincke H, Oesterling J, Blute M, Bergstralh E, Myers R,

Barrett D. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1850-57.

7. Han M, Partin A, Pound C, Epstein J, Walsh P. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-years Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 555-65.

8. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591.

9. 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.

10. Malkowicz B. Serum prostate-specific antigen elevation in the post-radical prostatectomy patient. *Urol Clin North Am* 1996; 23(4): 665-75.

11. 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: 1206-11.

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: 749-53.

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): 249-60.

14. Han M, Partin A, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein J, Walsh P. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003; 169(2): 517-23.

15. Blute M, Bergstralh E, Iocca A, Schererb, Zincke H. Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle a margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy. *J Urol* 2001; 165(1): 119-125.

16. Ramos C, Carvalhal G, Smith D, Mager D, Catalona

W. Clinical and pathological characteristics, and recurrence rates of stage T1c versus T2a or T2b prostate cancer. *J Urol* 1999; 161(5): 1525-29.

17. Pound C, Partin A, Epstein J, Walsh P. Prostate-specific antigen after radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997; 24(2): 395-406.