

Prostatectomía radical con márgenes positivos. *Su evolución y tratamiento*

Radical prostatectomy with positive margins. *Evolution and treatment*

Dres. Espada, J.D.
Rozanec, J.
Hernández, A.
Nolazco, A.
Vallone, C.
Ares, J.
Salirrosas, M.
Del Re, N.
Speranza, J.C.

Objetivo: En un trabajo retrospectivo, hemos estudiado la evolución y tratamiento de un grupo de pacientes sometidos a una prostatectomía radical retropúbica con linfadenectomía ilio-obturatriz, por adenocarcinoma de próstata con márgenes positivos en la pieza operatoria.

Material y métodos: De 115 pacientes operados y con seguimiento clínico, en un período de 9 años (90 al 99), 28 pacientes (24,3%) tuvieron márgenes positivos en la pieza operatoria. Se evaluó en este grupo, variables preoperatorias como el antígeno prostático específico (PSA), *Gleason*, estadio clínico, analizándose además las distintas piezas quirúrgicas; se verificó la penetración capsular, la invasión de vesículas seminales, el compromiso del pico prostático, la invasión de la base y la afectación perineural. El tiempo promedio de seguimiento fue de 50 meses.

Resultados: En el grupo de pacientes con invasión de vesículas seminales, (n=11) se registró la elevación del PSA en 10 (91%). En aquéllos con pico prostático positivo (n=17) 10 (58,8%) manifestaron progresión bioquímica. Del grupo con invasión perineural (n=19), en 11 (57,8%) se comprobó un aumento del PSA, mientras que de los 7 que presentaron compromiso de la base, 3 (42,8%) registraron progresión. Del total de 28 pacientes, 13 (46,4%) desarrollaron progresión bioquímica de la enfermedad, y de éstos, 4 (30%) evolucionaron con metástasis óseas.

Se trató a todos estos pacientes con radioterapia y/u hormonoterapia.

Conclusión: Los pacientes que tuvieron márgenes positivos en la pieza quirúrgica, presentaron mayor índice de progresión bioquímica de la enfermedad. De las variables preoperatorias estudiadas encontramos que aquéllas que habían sido significativas como factores predictores de mala evolución fueron un PSA mayor de 20 ng, *Gleason* mayor de 7 y estadio clínico T2a o b. Aquéllos que además presentaron compromiso de las vesículas seminales tuvieron los mayores índices de progresión en relación con las demás variables anatomopatológicas. Con la hormonorradioterapia se obtuvo un buen control de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma prostático; Prostatectomía radical; Márgenes quirúrgicos positivos.

Purpose: In a retrospective trial we have studied the evolution and treatment of a group of patients with adenocarcinoma of the prostate submitted to a radical retropubic prostatectomy and iliac lymphadenectomy, with positive margins in the surgical specimen.

Material and methods: Of 115 patients submitted to a radical prostatectomy and with clinical follow-up, in the period of 9 years, 28 (24,3%) expressed positive margins in the surgical specimens. Pre operative variables were evaluated like prostatic specific antigen (PSA), Gleason score and clinical stage, studding also the surgical specimens, confirming capsular penetration, seminal vesicles invasion, compromise of prostatic apex, base invasion and perineural affection. The mean follow-up time was of 50 months.

Results: In the group of patients with seminal vesicles invasion (n= 11), elevation of PSA was registered in 10 (91%). In those with a compromise of the prostatic apex (n=17) 10 (58,8%) regis-

tered biochemical progression. Of the group with perineural invasion (n=19), 11 (57,8%) remitted progression of the marker, and of 7 that expressed prostatic base compromise, 3 (42,8%) registered progression. Of the 28 patients, 13 (46,4%) developed biochemical progression of the disease, and of these 4 (30%) evolved with metastasis.

All the patients were treated with radiotherapy and/or androgenic deprivation.

Conclusions: Patients that expressed positive margins in the surgical specimen presented a higher index of biochemical progression of the disease. Of the pre-operative variables studied we found that PSA higher than 20, gleason score of 7 or more and clinical T2a or T2b were statistically significant as a predictor of bad clinical evolution.

In relation to the pathological variables, those patients that presented compromise of the seminal vesicles registered the highest index of progression. With radiotherapy and/or androgenic deprivation, a good control of the disease was accomplished.

KEYWORDS: Prostatic carcinoma; Radical prostatectomy; Positive surgical margins.

INTRODUCCIÓN

La detección de márgenes positivos en una pieza de prostatectomía radical con técnica retropúbica es de frecuente hallazgo en tumores de próstata clínicamente localizados.

Los insistentes esfuerzos para la detección temprana de esta enfermedad, han resultado en un incremento en el número de pacientes candidatos a realizarse una prostatectomía radical. Esto y la práctica de analizar la pieza quirúrgica y sus bordes, por parte de los patólogos, ha llevado al incremento de la detección de márgenes comprometidos en los pacientes sometidos a este tipo de procedimiento.

A pesar de grandes avances en la técnica quirúrgica, hoy en día la mejor selección del paciente, gracias a los métodos de estratificación a nuestra disposición, permite que los márgenes positivos se aprecien en un rango que oscila desde el 16% al 46% en diversas series.⁽¹⁾

Diversas definiciones de márgenes quirúrgicos positivos son propuestas en la literatura médica. *Van der Ouden* define un borde apical positivo como aquél que se encuentra a menos de 5 mm del borde uretral seccionado. *Zietman* designa como margen positivo al tumor a 1 mm del margen quirúrgico. Sin embargo, la mayoría de los patólogos definen a un margen quirúrgico positivo como la extensión tumoral más allá de la superficie marcada con tinta china de la pieza reseçada⁽²⁾. En nuestro hospital se utiliza esta última como norma.

Un margen positivo sugiere una resección incompleta de la neoplasia. *Epstein y col.*, han demostrado que la progresión tumoral en pacientes con márgenes negativos generosos y aquéllos con márgenes del tumor cercanos al borde marcado son similares⁽¹⁾, por lo que algunos patólogos pueden informar un margen como

positivo cuando en realidad se acerca al borde de la pieza.

La etiología del margen positivo puede resultar de la resección inadvertida dentro de la próstata, o de incidir en el tejido tumoral extraprostático, que se extiende más allá de los límites de resección⁽³⁾.

En nuestro hospital, las muestras se procesan sumergiendo la pieza quirúrgica en tinta china por completo, realizando cortes posteriores de 3 mm. Si se visualizan células tumorales contactando el borde marcado con tinta, se lo define como margen positivo.

En general, el rango de márgenes quirúrgicos positivos ha disminuido en las últimas dos décadas.⁽¹⁾ Esto se puede deber al cambio en la población de prostatectomía, y a los cambios en la técnica quirúrgica.⁽⁴⁾

Antes del advenimiento del PSA, la mayoría de las prostatectomías radicales se hacían en pacientes con tumores palpables. Actualmente se ha producido un cambio en la proporción de pacientes con nódulo palpable a aquéllos con elevación del PSA.⁽⁵⁾

En comparación, los tumores diagnosticados como T1c tienen menos probabilidades de resultar con márgenes positivos que los que presentan nódulos palpables.⁽⁶⁾

La probabilidad de un margen positivo, varía directamente con el estadio clínico del tumor⁽⁷⁾; sin embargo, sabemos que el predecir un margen positivo depende de una certera evaluación y un adecuado estadiaje preoperatorio de la patología tumoral.

Esto se lleva a cabo utilizando el tacto rectal, el PSA, el score de *Gleason* y los estudios imagenológicos⁽⁸⁾.

Una vez realizada la estadificación, un elemento que influiría sobre los márgenes positivos sería el haber recibido o no terapia neoadyuvante. Algunos autores han demostrado una reducción estadística en la penetración capsular y en los márgenes, utilizando neoadyu-

vancia hormonal.⁽⁹⁾ Es importante destacar que los refinamientos en la técnica quirúrgica podrían reducir la incidencia de márgenes⁽¹⁰⁾. *Epstein y cols.* creen que el mejor conocimiento de la anatomía periprostática ha permitido cambios en la táctica quirúrgica que redujeran en una merma de márgenes positivos. Recordemos que la prostatectomía radical retropúbica que fuera descrita inicialmente por *Terence Millin* y luego modificada por *Patrick Walsh* en 1983⁽⁸⁾, cuyo propósito fue la de preservar la potencia sexual, consiste en preservar las bandeletas neurovasculares que contienen los vasos y nervios cavernosos.

Se vislumbra la importancia para el cirujano, de poder entender la etiología y el hallazgo de un margen positivo, ya que la presencia de células tumorales en el borde de la resección depende no sólo de las características del tumor, sino también del estudio patológico y del refinamiento de la técnica quirúrgica.⁽¹¹⁾

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre los meses de febrero de 1990 y febrero de 1999, se realizaron y presentaron seguimiento clínico en el Hospital Británico de Buenos Aires, 115 prostatectomías radicales con linfadenectomía ilio-obturatriz, en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata órgano confinado. La edad promedio de la población estudiada fue de 65 años (rango 56 a 72). Se utilizaron como métodos de estadificación una historia clínica completa, tacto rectal, PSA sérico, tomografía axial computada de abdomen y pelvis, centellograma óseo total y biopsia transrectal con ecografía, confirmando el diagnóstico y el score de *Gleason* correspondiente. Se utilizaron biopsias por sextantes, la mayoría realizada en nuestro Servicio. Los valores de PSA fueron obtenidos por determinaciones séricas.

El análisis de las piezas quirúrgicas fueron realizadas por nuestros patólogos. Se informó de 28 pacientes con márgenes positivos (pT3), lo que representa el 24,3 % del total estudiado. En todos se comprobó alguna o varias de las siguientes variables: la invasión a vesículas seminales, invasión del pico, de la base. No se registró el tamaño tumoral, ni el porcentaje de *Gleason* 4-5.

A todos los pacientes se les realizó una linfadenectomía ilio-obturatriz bilateral estadificante, detectándose 3 pacientes con ganglios positivos (2 en el informe diferido y 1 intraoperatorio).

Se realizó terapia neoadyuvante en 4 pacientes del total de 28 que presentaron márgenes positivos. La misma fue con bloqueo hormonal parcial o completo en un lapso que varió entre 1 y 6 meses previos al procedimiento.

El seguimiento postoperatorio varió en general, pe-

ro se los citó al mes, a los tres meses, y luego cada seis meses. En cada control se le solicitó un PSA y se le realizó una evaluación clínica minuciosa, solicitándole en la mayoría de los casos un scan óseo cada año. Se definió como progresión bioquímica de la enfermedad como elevaciones progresivas del PSA por arriba de 0,5 ng % en 3 o más determinaciones seguidas.

La estadificación clínica se realizó utilizando el sistema desarrollado en 1992 por el *American Joint Committee*. Se agrupó a los pacientes según el PSA, que fue categorizado, de 0 a 4, de 4 a 10, de 10 a 20, y mayor de 20. El *Gleason* se categorizó de 2 a 4, de 5 a 7 y de 8 a 10. El estadio clínico se registró en todos los pacientes.

Se utilizó como método estadístico el *Kewler test* incluido en el *Anoba Pad*, para evaluar la significancia estadística frente a variables preoperatorias como el PSA, el score de *Gleason* y el estadio clínico en relación con la progresión bioquímica de la enfermedad.

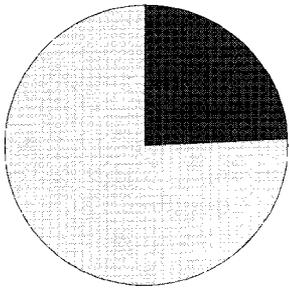
RESULTADOS

Las características clínicas y de diagnóstico, así como la progresión de los 28 pacientes con márgenes positivos son expresados en el Cuadro 1. Trece de los 28 pacientes presentaron progresión bioquímica de la enfermedad (46%). De éstos, 4 progresaron clínicamente con metástasis óseas y pulmonares, lo que representa un 30 %, a pesar del tratamiento recibido. De los 87 pacientes restantes, con márgenes libres, 14 progresaron bioquímicamente (16%).

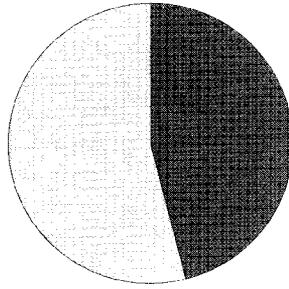
Sólomente 4 pacientes recibieron terapia antiandrogénica previa a la cirugía, progresando dos de ellos, con elevación del PSA luego de la cirugía.

Estadificación Preoperatoria	Márgenes +	Progresión Postop	Progresión Clínica	Linfadenectomía + P.S.A
< de 4 ng	2			
de 4 a 10 ng	8	1		
de 10 a 20 ng	8	4	2	1
> de 20 ng	9	8	2	2
<i>Gleason</i>				
2 a 4	4	2	1	
5 a 7	22	9	3	3
8 a 10	2	2		
Estadio Diagnóstico				
T1c	11	3	1	1
T2a y T2b	17	10	3	2

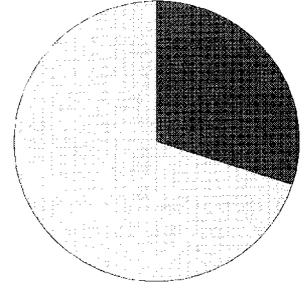
Cuadro 1. Estadificación Preoperatoria y Progresión de la enfermedad.



■ Márgenes positivos
 ● Márgenes negativos



■ Progresión bioquímica
 ● Márgenes positivos



■ Progresión clínica
 ● Progresión bioquímica

Gráfico 1. Pacientes sometidos a prostatectomía radical con márgenes positivos en la pieza operada (24,3%)

Gráfico 2. Progresión bioquímica de la enfermedad (46%) en pacientes con márgenes positivos en la pieza operatoria.

Gráfico 3. Progresión clínica de la enfermedad (30%) en pacientes con progresión bioquímica.

El PSA diagnóstico promedio fue de 25,7 ng, con un rango que osciló entre 3,4 y 220 ng. El score de Gleason promedio fue de 6 (rango 3 a 9).

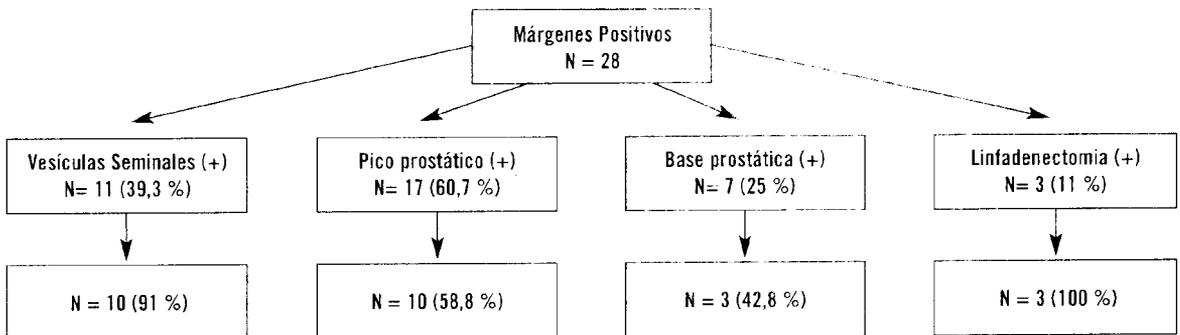
En la población estudiada, hubo una distribución uniforme en lo que se refiere al PSA, como vemos en el Cuadro 1. Respecto de la progresión bioquímica de la enfermedad, se destaca que aquellos pacientes con un PSA mayor de 20, progresaron en el 88,8%, y aquellos con un PSA de 4 a 10, progresaron en un 12,5%, siendo la diferencia entre ambos grupos significativa ($p < 0,05$, *anoba pad test*). Veintidós de 28 pacientes presentaron moderada diferenciación celular, progresando 9 (41%). Los dos pacientes con un score de Gleason de 8 a 10 progresaron.

Respecto del estadio diagnóstico, hay una diferencia significativa entre aquellos pacientes que fueron diagnosticados en forma inicial como T2, en relación con los T1c. Los primeros progresaron bioquímica-

mente en un 58,8% (10 pacientes), mientras que los segundos lo hicieron en un 27% (3 pacientes) ($p < 0,05$).

Tres pacientes presentaron linfadenectomía positiva (11 % del total), registrando 2 pacientes al momento del diagnóstico un PSA > de 20 ng %.

En cuanto a los caracteres anatomopatológicos, en relación con la progresión bioquímica de la enfermedad, de la población de 28 pacientes con márgenes comprometidos, 21 (75%), presentaron distinto grado de compromiso capsular progresando 10 (48%). Diecisiete (60,7 %), registraron un compromiso del pico, progresando 10 (58,8%) de los mismos. Once (39,3 %) presentaron compromiso de las vesículas seminales, progresando 10 de los mismos (91%) y 7 (25%) con compromiso de la base prostática registraron un índice de progresión del 42,8% (3 pacientes). Tres pacientes tuvieron linfadenectomía positiva (11%), progresando bioquímica en un 100 % de los casos (Esquema 1).



Esquema 1. Progresión bioquímica de la enfermedad en relación con el compromiso anatomopatológico de la pieza quirúrgica.

Combinando estas variables, se pudo observar que de los 13 pacientes con progresión bioquímica 5 presentaron compromiso combinado de pico prostático y vesículas seminales, mientras que 4 solamente registraron compromiso de la cápsula, y 3 del pico, vesículas seminales y base prostática. Un paciente solamente registró compromiso de los márgenes, en forma aislada. El promedio de tiempo de elevación bioquímica del PSA fue de 16 meses, rango (5-51 meses). El 100% de los pacientes (trece), con recidiva fueron tratados, de ellos 12 con radioterapia más neoadyuvancia hormonal con antiandrógenos asociados con un análogo LH-RH y un solo paciente fue tratado con hormonoterapia, negándose a la radioterapia. En cuanto al tipo de radioterapia empleada, diez pacientes realizaron acelerador lineal 3 D conformado, mientras que en 2 se aplicó telecobaltoterapia. Cuatro pacientes progresaron clínicamente con metástasis óseas y pulmonares. A la fecha fallecieron 2 pacientes.

DISCUSIÓN

El resultado de nuestra evaluación sugiere que una prostatectomía radical con márgenes positivos incrementa el riesgo potencial de una recidiva bioquímica de la enfermedad, afectando invariablemente el tratamiento posterior y la evolución global del paciente. La diferencia observada en los valores evaluados en este grupo poblacional, que se ve cristalizado en el Cuadro 1, busca como objetivo mostrar nuestra experiencia inicial en un lapso de tiempo y poder mostrar nuestros resultados, comparándolos con los de otros autores.

Sabemos que al informarnos un margen positivo el patólogo nos da la idea de tumor residual. Para evaluarlo, utilizamos los dosajes posteriores de PSA. Sin embargo, cuando se utiliza este marcador, un número significativo de estos pacientes tendrán valores de recidiva bioquímica en el tiempo, a pesar de estar libres de enfermedad.⁽¹²⁾

Es claro que la significación clínica de un margen positivo está fuertemente ligado con el PSA preoperatorio, un alto score de Gleason de la biopsia, el informe de la pieza quirúrgica, metástasis linfáticas y volumen tumoral, conformando todos ellos factores predictivos de la evolución de la enfermedad.⁽¹³⁾

Se ha sugerido que la localización del margen positivo puede producir un impacto en la recurrencia de la enfermedad. Epstein y col.⁽¹⁴⁾ han observado una mayor recurrencia de la enfermedad en aquellos pacientes con un margen positivo en el ápex prostático.

Nuestras estadísticas muestran que el mayor índice de recurrencia de la enfermedad se produjo cuando es-

taban las vesículas seminales comprometidas, seguidas del compromiso del pico prostático.

Paulson⁽¹⁵⁾ ha notado que el 60% de pacientes con márgenes positivos han presentado recurrencia clínica de la enfermedad durante un período de 10 años, comparado con sólo el 19% en aquéllos con enfermedad órgano confinada en el mismo período de tiempo.

Catalona y Stein⁽¹⁶⁾ comunicaron un rango de ausencia de progresión a 5 años de 74% en aquéllos con márgenes positivos vs. 97% con enfermedad órgano confinada.

Epstein⁽¹⁷⁾ mostró en sus trabajos que sobre un total de 185 pacientes con un seguimiento de por lo menos 5 años, la suma del score de Gleason y el margen positivo eran los factores predictivos más importantes en la progresión de la enfermedad, obteniendo una recurrencia bioquímica del 38% en su serie.

Por lo contrario, Partin⁽¹⁸⁾ en una serie mayor, en la misma institución no encontró que el margen positivo fuera un factor predictivo de importancia en relación con la progresión de la enfermedad. D'Amico y cols.⁽¹⁹⁾ hallaron que el score de Gleason, la positividad de las vesículas seminales y los márgenes positivos eran fuertes predictores del aumento del PSA luego de la prostatectomía.

Cheng y col.⁽²⁰⁾ informaron en su trabajo que sólo el grado y tamaño tumoral eran factores pronósticos en pacientes con estadio T3, y que el volumen de las vesículas seminales o la presencia de tumor residual no producían impacto en la sobrevida libre de tumor. En contraposición a este trabajo Ohori⁽²¹⁾ encontró que el tamaño tumoral no afectaba la sobrevida de los pacientes. También Hull y col.⁽²²⁾ en un lapso de 10 años analizando 1.000 pacientes sometidos a una prostatectomía radical llegaron a la conclusión de que los factores pronósticos más importantes previos al procedimiento fueron el PSA, el Gleason de la biopsia y el estadio clínico. En cuanto a los factores pronósticos, luego de la prostatectomía, encontraron que el grado de Gleason de la pieza operatoria, la extensión extracapsular, el compromiso de las vesículas seminales, las metástasis linfáticas, y el compromiso de los márgenes, eran los predictores más significativos. Este mismo autor concluye que el 75% de los pacientes con un tumor de próstata localizado incluyendo a los T2c y aquéllos con un Gleason de 8-10 y un PSA mayor de 20 ng/ml pueden ser adecuadamente controlados con una prostatectomía radical.

Esto demuestra que la asociación del margen positivo con otras variables es compleja y se mantiene poco clara. En nuestra serie hemos visto que las variables más importantes como factores de predicción fueron el PSA y el Gleason preoperatorio, los márgenes positivos, y la invasión de las vesículas seminales.

Evidentemente tanta variación de resultados y de

búsqueda de elementos para poder predecir la evolución de un paciente con un tumor de próstata órgano confinado ha llevado a distintos autores a expresar que tal o cual variable era el parámetro más adecuado a la hora de trazar una proyección en la sobrevida global de la enfermedad.

Es así como empezaron a delinarse diversos normogramas predictivos, siendo uno de los más conocidos el publicado por *Partin y cols.* en 1997, en donde desarrolló un modelo bioestadístico para predecir el estadio patológico final, describiendo 3 categorías de riesgo de recidiva (bajo, intermedio, alto), dependiendo del PSA preoperatorio, score de *Gleason* y estadio clínico. Éste fue la base para que otros grupos desarrollen normogramas que pudieran predecir la recidiva bioquímica de la enfermedad en pacientes con patología órgano confinada. *Blute y col.*⁽²³⁾ evaluaron 2.518 pacientes utilizando como variables el PSA preoperatorio, score de *Gleason*, status de los márgenes, extensión extrapróstática, compromiso de vesículas seminales, ploidía nuclear y tratamiento adyuvante. Se realizó un algoritmo utilizando el *Cox test*, mientras que para la sobrevida se utilizó el método de *Kaplan-Meier*. Se le asignó un número según el valor de la variable y la suma de los mismos dan un porcentaje de posibilidad de sobrevida libre de enfermedad. En un futuro se podrá evaluar si antes de someter a un paciente a una prostatectomía radical se le informará del porcentaje de sobrevida basándose en un normograma preestablecido.

CONCLUSIONES

Sobre un grupo de pacientes que fueron sometidos a una prostatectomía radical, y que registraban márgenes positivos en la pieza quirúrgica se pudo confirmar que aquéllos que presentaron tanto un PSA preoperatorio así como un score de *Gleason* en la biopsia elevados asociados con un estadio T2a y T2b presentaron mayor índice de recidiva bioquímica de la enfermedad, coincidiendo con las estadísticas internacionales.

Así también en cuanto a la localización del margen positivo, el mayor porcentaje de progresión bioquímica se produjo cuando había compromiso de las vesículas seminales, seguido del compromiso del pico prostático. Se pudo evaluar que con la hormonorradioterapia indicada en este grupo de pacientes se puede obtener un buen control de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Epstein, J.: Incidence and significance of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urol Clin North Am.* 23: 651, 1996.

2. Weider, J.; Soloway, M.: Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 160: 299-315 1998.
3. Stamey, T.; Villers, A.; Freiha, F.: Positive surgical margins at radical prostatectomy: importance of the apical dissection. *J Urol* 143:1166 1990.
4. Catalona, W.; Dresner, S.: Nerve sparing radical prostatectomy : extraprostatic tumor extension and preservation of erectil function. *J Urol*, 134: 1149 1985.
5. Epstein, J.; Walsh, P.; Brender, C.: Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumors found in transurethral resection (stage T1a and T1b) and needle biopsy (stage T1c). *J Urol* 152: 1721, 1994.
6. Stovsky, M.; Resnick, M.: The diagnosis, prevention and treatment of margin positive disease after radical prostatectomy for prostate cancer. *AUA update Series*, 16: 58, 1997.
7. Epstein, J.; Walsh, P.; Brendler, C.: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of none palpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 271:368 1994.
8. D'Anico, A.; Wein, J. : Combined modality staging of prostate carcinoma and it's utility in predicting pathologic stage and post operative prostate specific antigen failure. *Urology* 49: 23, 1997.
9. Goldenberg, S.; Laplante, S.: Canadian urologic and oncology group: randomized Prospective controlled study comparing radical prostatectomy alone and neoadjuvant androgen withdrawal in the treatment of localized prostate cancer. *J. Urol* 156: 873, 1996.
10. Witses, W.; Debuynne, F. : Preliminary results of a prospective randomized study Comparing radical prostatectomy vs radical prostatectomy with neoadjuvant Hormonal combination therapy in T2-T3 N0 M0 prostatic carcinoma. *Urology Suppl* 49: 65, 1997.
11. Soloway, M.; Sharifi, R.: Lupron Depot neoadjuvant prostate cancer study group: Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone vs radical Prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2b1NxM0) *J Urol* 154: 424, 1995.
12. Stamey, T.; Kabalin, J.; Ferrari, M.; Yang, N.: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of prostate in anti androgen treated patients. *J Urol* 141: 1088 1989.
13. D'Anico, A.; Whittington, R.; Wein, A.: Critical analysis of the ability of the endorectal coil magnetic resonance imagen scan to predict pathologic stage, margin Status, and post op prostate specific antigen failure in patients with clinically Organ confined prostate cancer. *J clin Oncol* 14: 1770, 1996.
14. Epstein, J.; Partin, A.; Walsh, P.: Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long term follow up. *Anal J Surg Path*; 20: 286, 1996.
15. Paulson, D.: Impact of radical prostatectomy in the management of clinically Localized disease. *J Urol* 152: 1826-1830 1994.
16. Catalona, W.J.; Stein, A.J.: Staging errors in clinical localized prostatic cancer. *J Urol* 127: 452-456, 19
17. Epstein, J.I.; Carmichael, M.J.; Partin, A.; Walsh, P.: Is tumor volumen an independent predictor following radical

- prostatectomy? A multivariate analysis of clinical stage B adenocarcinoma of the prostate with 5 years followup. *J Urol* 149: 1478- 1484, 1993.
18. Partin, A.; Pound, C.R.; Walsh, P.: Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. *Urol Clin North Am.* 20: 713-725-1993.
 19. D'Amico, A.; Whittington, R.; Malkowicz, S.B.; Schultz, D.; Schmoll, M.; Wein, A.: A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for Prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 154: 131-138, 1995.
 20. Cheng, W.S.; Frydenberg, M.; Zincke, H.: Radical prostatectomy for pathological stage C cancer: influence of pathological variables and adjuvant treatment on disease outcome. *Urology* 42: 283-291, 1993.
 21. Ohori, M.; Wheeler, T.M.; Kaltan, M.; Goto, Y.; Scardino, P.: Diagnostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 154: 1818-1824, 1995.
 22. Hull, M.; Rabbani, F.; Abbas, J.; Wheeler, M.; Kattan, M.; Scardino, P.: Cancer control with Radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients. *J. Urol* 167, 2, 528-535, 2002.
 23. Blute, M.; Bergstralheiocca, A.; Zeincke, H.: Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicles and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy. *J Urol* 165, 119-125, 2001.