

Tratamiento del cáncer de próstata estadio clínico T3. ¿Una enfermedad quirúrgica?

Treatment of clinical stage T3 prostate cancer: A surgical disease?

Dres. Joniau, S. G.;
Van Baelen, A. A.;
Hsu, C. Y.;
Oyen, R. H.;
Van Poppe, H. P.

Propósito: El valor de la cirugía como monoterapia para tratar el cáncer de próstata de estadio clínico T3 (cT3PCa) todavía es tema de discusión. El objetivo de este estudio fue examinar la viabilidad técnica de la prostatectomía radical para cT3PCa.

Métodos: Repasamos los archivos de 139 pacientes con cT3PCa en los que se realizó una prostatectomía radical retropúbica (PRR) con linfadenectomía pelviana entre enero de 1997 y diciembre de 2003. Los archivos fueron revisados críticamente y fueron recogidos todos los datos relacionados con las complicaciones quirúrgicas y peroperatorias. Además, la continencia y la función eréctil se analizaron al cabo de 12 meses de la cirugía. Los datos fueron comparados con las series sobre PRR en pacientes con enfermedad clínicamente localizada (cT2PCa).

Resultados: No hubo mortalidad perioperatoria. No tuvo lugar ninguna lesión importante de vasos sanguíneos. Las lesiones rectales y del nervio obturador ocurrieron ambas en el 0,7% de los casos. No se observaron complicaciones mayores durante la internación y no fue necesario efectuar reoperaciones. La linforragia fue observada en el 2,2% de los pacientes y el 1,4% tuvo fístula urinaria. El 7,2 % tuvo complicaciones relacionadas con la herida quirúrgica. La estrechez de la anastomosis ocurrió en el 2,9%. A los 12 meses 87,8% tuvieron continencia urinaria completa. La función eréctil se recuperó completamente en el 6% de los pacientes que tuvieron una cirugía sin conservación de bandeletas neurovasculares. Márgenes quirúrgicos positivos fueron encontrados solamente en el 13,7%.

Conclusiones: Para el cT3PCa, la PRR es técnicamente viable y la morbilidad es comparable a la de la PRR en PCa de estadio clínico localizado. Estudios prospectivos y randomizados son necesarios para definir claramente la posición de la cirugía en el tratamiento del cT3PCa.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata; Tratamiento quirúrgico.

Purpose: The value of surgery as monotherapy in clinical stage T3 prostate cancer (cT3PCa) is still subject of debate. The aim of this study was to examine the technical feasibility of radical prostatectomy for cT3PCa.

Methods: We reviewed the records of 139 patients who underwent a radical retropubic prostatectomy (RRP) with pelvic lymphadenectomy for cT3PCa from January 1997 to December 2003. The files were critically reviewed and all data related to surgical and peri-operative complications were collected. Additionally, continence and erectile function were assessed at 12 months postoperatively. Data were compared with series of RRP in patients with clinically localised disease.

Results: There was no peri-operative mortality. No ureteral or large vessel injury occurred. Rectal injury and injury of obturator nerve occurred both in 0.7 % of cases. No serious in hospital complications were noted and no reintervention was needed. Lymphorrhea was noted in 2.2% of patients

Servicio de Urología, UZKU Leuven,
Leuven, Bélgica.

Traducción Dr. Pablo Carral

and 1.4% experienced prolonged drainage of urine. In 7.2% wound related problems occurred. Anastomotic stricture occurred in 2.9%. At 12 months, complete continence was 87.8%. Erectile function fully recovered in 6% of patients who underwent a non-nerve-sparing procedure. Positive surgical margin rate was only 13.7%.

Conclusions: In cT3PCa, RRP is technically feasible with morbidity comparable to RRP in clinically localized PCa. Prospective randomized trials are needed to clearly define the place of surgery as monotherapy in the treatment of cT3PCa.

KEY WORDS: Prostate cancer; Surgical treatment.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata localmente avanzado (PCa) se define como tumor que se extiende clínicamente fuera de la cápsula prostática con invasión del tejido pericapsular, el esfínter muscular, cuello vesical o vesículas seminales, pero sin compromiso de ganglios linfáticos o metástasis a distancia¹. La clasificación TNM es la frecuentemente usada para la estadificación del PCa².

El PCa localmente avanzado se refiere al estadio clínico T3 N0 M0 de enfermedad. El estadio T está fundamentalmente basado en los hallazgos del tacto rectal, mientras que la ecografía transrectal, nivel de PSA, densidad de PSA y la extensión de tumor en las biopsias prostáticas proveen una información adicional³.

El estadio N puede ser determinado más precisamente a través de linfadenectomía pélvica bilateral; aunque la tomografía computada de cortes finos o resonancia magnética son usadas comúnmente para demostrar adenomegalias. El estadio M es mejor valorado a través del centellograma óseo⁴. Para mejorar la exactitud de la estadificación, se puede utilizar coils endorrectales MRI para una mejor visión de las vesículas seminales⁵. Como alternativa, biopsias de tejido periprostático y/o vesículas seminales obtenidas a través de ecografía transrectal mejoran la estadificación T⁶, la citología de nódulos linfáticos sospechosos a través de punción con aguja fina guiada por TAC pueden mejorar la categorización del N⁷, pero estas técnicas no son utilizadas rutinariamente. Se estima que del 12 al 25% de los cánceres de próstata son estadio clínico T3.

El tratamiento más adecuado de cT3 PCa ha sido objeto de intenso debate durante los últimos años. De acuerdo con las guías de la Asociación Europea de Urología (EAU); observación, terapia radiante (RT), prostatectomía radical (PRR), terapia hormonal y combinaciones varias son opciones válidas a considerar.

Con el objeto de definir mejor el lugar de la cirugía en cT3 PCa, realizamos un estudio retrospectivo en

139 pacientes a los que se les realizó PRR como monoterapia para cT3PCa. Los registros de los pacientes fueron revisados exhaustivamente, y los datos relacionados con las complicaciones quirúrgicas y perioperatorias se recolectaron cuidadosamente. Además se reunieron resultados funcionales referidos a función eréctil y continencia urinaria de los 12 meses postoperatorios. Todos estos datos fueron comparados con las grandes series contemporáneas de PRR de enfermedad clínicamente localizada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Desde enero 1997 hasta diciembre de 2003, realizamos PRR con linfadenectomía bilateral en 139 pacientes con cT3PCa. La edad media de los pacientes fue de 61,8 años (SD.7,0) la media de PSA fue de 13,7 ng/ml (rango <0,02- 97,0).

Las biopsias prostáticas realizadas a través de guía ecográfica tuvieron una media de score de Gleason de 6,61 (rango 2-10). La guía ecográfica se realizó con transductor de 7,5 Mhz. Las biopsias se obtuvieron en decúbito lateral izquierdo. Se utilizó un disparador automático con aguja de 18G. Las biopsias prostáticas se efectuaron de acuerdo con la técnica randomizada de octantes: biopsias laterales sistemáticas en los sextantes con biopsias adicionales bilaterales en la zona de transición⁸. Biopsias adicionales fueron dirigidas hacia los sitios de anormalidad detectadas por el tacto rectal o a los sitios de hallazgos anormales por ultrasonido. La estadificación local fue realizada de rutina a través del tacto rectal y ecografía transrectal. En 16 pacientes se realizó RMN con coil endorrectal para mejorarla. El estadio N fue examinado a través de TAC de pelvis (N =122) o RMN (N = 4). Las metástasis a distancia fueron excluidas a través de centellograma óseo (N = 123). En pacientes con score de Gleason < a 7 en la biopsia y PSA < a 10 ng/ml, la estadificación N y M no fue

realizada. Tuvieron estadio clínico T3a N0 M0 125 (89,9%) pacientes y 14 (10,1%) fueron T3b N0 M0 (Tabla 1).

Tenían cirugía pelviana previa 20 (14,4%) pacientes: plástica inguinal en 19 y en uno cirugía por fractura de pelvis. Recibieron terapia hormonal neoadyuvante previa a la cirugía 12 (8,6%) pacientes. Ningún paciente recibió radioterapia.

Como se describió previamente, nuestra técnica quirúrgica se centraliza en lograr una disección limpia a nivel apical; resección de la bandeleta neurovascular como mínimo en el área vecina a la localización tumoral; exéresis completa de las vesículas seminales y en algunos casos resección del cuello vesical⁹. En 129 pacientes (92,8%) se realizó PRR sin conservación de bandeletas neurovasculares.

Sólo en 10 pacientes (7,2%), se pudo efectuar procedimiento conservador neurovascular unilateral. En 10 pacientes (7,2%) no se realizó linfadenectomía debido a cirugía pélvica previa o a niveles bajos de PSA (< a 10 ng/ml) asociados a un score de *Gleason* < a 7.

En el postoperatorio se administró como profilaxis antitromboembólica heparina de bajo peso molecular y medias compresivas. El manejo del dolor postoperatorio fue realizado con 48 horas de anestesia epidural. Durante el primer día postoperatorio se administró dieta oral y se estimuló la movilización. Los pacientes fueron dados de alta luego de retirarse los drenajes aspirativos (tan pronto como el débito fuera menor a 15 ml / 24 horas), que toleraran una dieta normal y con una deambulación adecuada y manejo de dolor con analgésicos por vía oral.

La sonda vesical se retiró a los 12 días postoperatorios como media (rango 10-15) con una internación por una noche en el hospital. Luego de retirar la sonda vesical, se comenzó con fisioterapia para realizar ejercicios de los músculos del piso pelviano, ya que nuestro grupo demostró que los ejercicios de los músculos del piso pelviano acortan la duración de la incontinencia y mejoran las tasas de continencia luego de la PRR¹⁰. A los pacientes que permanecieron incontinentes pasado 1 año de la cirugía se les ofreció el implante de un esfínter uretral artificial.

Pasadas 6 a 8 semanas del postoperatorio se citó a los pacientes y se les realizó la primera medición de PSA. Los pacientes fueron vistos durante el primer año cada 3 meses. Durante el 2º y 3º año se reevaluaron cada 4 y 6 meses respectivamente.

Aquellos pacientes en los que se realizó procedimiento con preservación de bandeletas neurovasculares unilateral fueron tratados con inhibidores de la 5 fosfodiesterasa o prostaglandinas intracavernosas E2 si el

Número de pacientes	139
Edad mediana (años)	62,0 (SD 7,0)
Edad promedio (años)	61,8 (SD 7,0)
cT3a	89,9% (n = 125)
cT3b	10,1% (n = 14)
Score de <i>Gleason</i> biopsia	6,61 (2-10)
APE promedio (ng/ml)	13,73 (< 0,02-97,0)
Cirugía previa	28,8% (n = 40)
Terapia endócrina previa	8,6% (n = 12)
Radioterapia previa	0%
Procedimiento sin preservación de los nervios	92,8% (n = 129)
Procedimiento preservador de los nervios unilaterales	7,2% (n = 10)
No se realizó linfadenectomía	7,2% (n = 10)
Permanencia en el hospital, promedio (días)	12 (5-27)
pT2	31,1% (n = 42)
pT3a	51,1% (n = 69)
pT3b	16,3% (n = 22)
pT4	1,5% (n = 2)
Persistencia de APE	10,1% (n = 14)
Score de <i>Gleason</i> patológico	7,27 (4 - 9)
Nódulos patológicos positivos	10,1% (n = 14)
Márgenes quirúrgicos positivos	13,7% (n = 19)
Positividad del margen y nódulo	2,9% (n = 4)
Terapia radiante adyuvante durante 1 año	7,2% (n = 10)
Terapia endócrina adyuvante durante 1 año	13,7% (n = 19)
Terapia endócrina y radiante adyuvante durante 1 año	1,4% (n = 2)

Tabla 1. Características del paciente.

efecto obtenido era insuficiente. Los pacientes que no tuvieron procedimientos con preservación neurovascular fueron tratados con inyecciones intracavernosas.

Las estrategias de tratamiento posterior a la PRR se basaron en la histopatología final y la evolución del PSA.

En el caso de los pacientes con márgenes positivos, se randomizaron de acuerdo con el protocolo de EORTC 22911 para recibir o no radioterapia pélvica adyuvante¹¹.

En el caso de los pacientes con ganglios linfáticos positivos, se inició tratamiento hormonal temprano. La invasión de vesículas seminales con márgenes quirúrgicos negativos no fue indicación para terapéutica adyuvante temprana. Un lento aumento del PSA en ausencia de márgenes quirúrgicos positivos o ganglios linfáticos positivos se interpretó como recidiva local por la que el paciente fue tratado con radioterapia pelviana (60 Gy). Niveles de PSA persistentes en presencia de márgenes quirúrgicos negativos y cualquier aumento del PSA escalonado luego de un período de nadir indetectable fueron considerados ambos como signo de metástasis ocultas. Estos pacientes fueron tratados con bloqueo androgénico.

RESULTADOS

En nuestra población de 139 pacientes, el tiempo medio de cirugía fue de 105 minutos (rango 50-180) con una pérdida sanguínea de 558 ml como media (rango 100-2100). No hubo mortalidad perioperatoria. No ocurrieron lesiones ureterales o vasculares en las cirugías. Las complicaciones intraoperatorias incluyeron una sección del nervio obturador (0,7%) y una laceración rectal (0,7%). Los tratamientos consistieron en una corrección microquirúrgica del nervio obturador y cierre primario de la laceración rectal en 2 planos. No hubo complicación a largo plazo en estos dos pacientes.

No se registró retención urinaria u obstrucción ureteral en el período perioperatorio. En 10 pacientes (7,2%) el proceso de cicatrización de la herida abdominal se retrasó: hubo 6 infecciones de herida (4,3%) y 4 dehiscencias parciales (2,9%). Hubo linforragia en 3 casos (2,2%). Dos pacientes (1,4%) presentaron fístula urinaria durante 36 horas que se resolvió espontáneamente con drenaje aspirativo continuo. El drenaje prolongado no tuvo relevancia pronóstica, ya que los cinco pacientes alcanzaron la continencia total a los 12 meses.

Ningún paciente fue reintervenido quirúrgicamente. La media de estadía hospitalaria fue de 12 días (rango 5-27). La sonda vesical se retiró al día 12 (rango 10-15).

Se encontraron márgenes positivos en 19 pacientes (13,7%). La patología definitiva demostró 2 tumores órgano-confinados (pT2); 12 tuvieron extensión extraprostática (pT3 a); 4 invadieron las vesículas seminales (pT3b) y uno invadió el cuello vesical (pT4) (Tabla 2).

Se encontraron ganglios positivos en 14 pacientes (10,1%). 13 de ellos fueron estadificados clínicamente como N0 con TAC con contraste (N = 12) o RMN (N = 1). En un paciente no se realizó estadificación intraoperatoria ganglionar por PSA < 10 ng/ml y score de Gleason por biopsia < a 7.

La evaluación postoperatoria incluyó historia clíni-

Márgenes quirúrgicos positivos	
Todos los pacientes	13,7%
pT2	4,8%
pT3a	17,4%
pT3b	18,2%
pT4	50%

Tabla 2. Comparación entre los márgenes quirúrgicos positivos y el estadio patológico después de prostatectomía radical retropúbica.

ca, examen físico y medición de niveles de PSA sérico. Se encontró persistencia de niveles de PSA (> 0,02 ng/ml) en 14 pacientes entre 6 a 8 semanas postoperatorias. Estos casos fueron considerados como fallas quirúrgicas. La patología definitiva de 10 de estos 14 pacientes (71,4%) demostró márgenes quirúrgicos positivos o ganglios positivos.

Durante el primer año, 10 pacientes (7,2%) realizaron tratamiento con radioterapia y 19 pacientes comenzaron con tratamiento endócrino ya sea por márgenes quirúrgicos positivos, persistencia de PSA o incremento del PSA (Tabla 1).

Se realizó uroflujometría en presencia de síntomas del tracto urinario bajo: en los primeros 12 meses se diagnosticó estrechez de la anastomosis en 4 (2,9%) pacientes. Un paciente se quejaba de orgasmo doloroso. Se visualizó mediante uretroscopia un clip quirúrgico a nivel de la anastomosis que fue removido, lográndose la desaparición de la disorgasmia.

A 12 meses, 98 pacientes tuvieron continencia completa (70,5%) y 24 pacientes mencionaron eventual goteo (17,3%). Fue registrada una incontinencia que obligó al uso de apósitos protectores en 17 pacientes (12,2%). De estos 17 pacientes, uno de ellos ya estaba tratado por vejiga hiperactiva. Sólo 6 de los 17 pacientes necesitaron más de un apósito por día (4,3%) y sólo 2 tuvieron incontinencia continua e incontrolable con la necesidad de implantar un esfínter artificial (1,4%).

La función eréctil fue evaluada a los doce meses. De los 129 pacientes tratados sin preservación neurovascular, 83,6% no tuvieron erecciones; 10,4% experimentaron alguna tumescencia, pero no suficiente para realizar una penetración vaginal y 6% tuvieron erección suficiente para la penetración vaginal. El promedio de edad de estos últimos pacientes fue de sólo 54,5 años (rango de 49,8 a 62,2 años). En los 10 pacientes tratados con preservación neurovascular unilateral, las erecciones no reaparecieron en un 40%, un 50% recuperaron parcialmente, pero no para lograr una penetración y sólo 10% tuvieron una erección adecuada.

DISCUSIÓN

Las opciones de tratamiento para el PCa avanzado varían, y todavía queda en juicio el tratamiento óptimo¹².

La observación, RT, HT, cirugía y combinaciones entre sí han sido propuestas.

En cuanto a cT3PCa, *Thompson* informa 60 a 70% de supervivencia a los 5 años con observación¹³. Similarmente, *Johansson y col.*, mencionan una tasa de supervivencia libre de progresión a 15 años de 46,6% y una tasa de supervivencia específica de enfermedad de 56,5%¹⁴. El cT3PCa debe considerarse como un tumor agresivo con una mortalidad asociada significativa, especialmente en pacientes con una larga expectativa de vida. Por lo tanto la observación es permitida únicamente en una minoría estricta de pacientes bien seleccionados^{13, 14}.

Hasta los comienzos de la década del ochenta, la radioterapia fue el tratamiento de selección para el PCa localizado y localmente avanzado. Con la radioterapia como monoterapia, fueron reportadas tasas de supervivencia libre de enfermedad a 10 años de 19-44% y tasas de supervivencia global de 21-54%¹⁵⁻¹⁸. Con seguimientos a 25 años, la radioterapia como monoterapia mostró sólo un pequeño incremento en supervivencia. Cuando los pacientes no murieron por enfermedades intercurrentes, tuvieron alta propensión a desarrollar recurrencias y fallecer por PCa¹⁵.

En un intento por mejorar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, fue evaluada la combinación de la RT y HT. *Laverdière y col.* demostraron una mejora significativa en el pronóstico oncológico con HT adyuvante¹⁹. Estos hallazgos fueron corroborados en protocolos randomizados del *European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC)* y el *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)*^{20,21}. El ensayo clínico EORTC 22863 fue un hito: las tasas de supervivencia específica y supervivencia global a 5 años mejoraron de 79% a 94% y de 62% a 78% respectivamente.

La hormonoterapia como neoadyuvante fue evaluada en el estudio RTOG 86-10. Hubo un descenso significativo en cuanto a la progresión local y a distancia y un aumento significativo en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia específica de enfermedad con un seguimiento medio de 8 años. Sin embargo la supervivencia total no se incrementó significativamente²².

Para muchos, la combinación de radioterapia de fuente externa y HT adyuvante es considerada como una terapia estándar para pacientes con cT3 PCa.

Es limitada la literatura sobre el valor de la PRR con opción curativa en cT3PCa. Sin embargo, existe evidencia clínica que demuestra tasas entre 85 a 100% de supervivencia específica de enfermedad a 5 años^{23,26}. La

PRR puede prevenir adicionalmente complicaciones locales asociadas con el tumor y provee una clara definición de la recaída luego de la terapia comparada con los parámetros de recaídas definidos luego de la RT. Además existe una sobreestadificación de cT3PCa que va del 13 al 27% (pT2) (Tabla 3)^{23, 24, 27, 29,35}. En pacientes con pT2, la PRR es altamente curativa y con buen pronóstico a largo plazo³⁰.

Algunos PCa localmente avanzados no serán curados solamente con cirugías y por lo tanto se investigaron combinaciones con HT o RT. La hormonoterapia neoadyuvante no mejoró la progresión clínica o bioquímica ni las tasas de supervivencia de la PRR³¹⁻³³. La hormonoterapia neoadyuvante luego de la PRR ha demostrado ser de beneficio especialmente en tumores de mal pronóstico^{29,33}. La radioterapia adyuvante temprana o tardía mostró un bajo riesgo de recurrencia local, una demora en la progresión y una mejora en cuanto a la supervivencia específica por cáncer^{11,34}. Este efecto fue más pronunciado en pacientes de alto riesgo. Se ha publicado recientemente un seguimiento a largo plazo de cT3PCa tratado primariamente con prostatectomía radical en combinación con radioterapia y/o hormonoterapia. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia de enfermedad específica a los 5, 10 y 15 años fueron de 85%, 73%, 67% y 95%, 90% y 79% respectivamente³⁵.

La impresión general es que las complicaciones tales como lesión rectal, hemorragia, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, fístula urinaria, obstrucción ureteral, incontinencia por esfuerzo, impotencia, estrechez anastomótica y muerte perioperatoria son más comunes en el grupo de pacientes cT3.

La revisión de la literatura muestra que el riesgo de mortalidad asociada a la PRR es meramente teórico. Otras complicaciones como lesión rectal, obstrucción ureteral y lesión de los vasos ilíacos y del nervio obturador se encuentran raramente, y no suman un aumento significativo de la morbilidad. Con una incidencia que va entre el 0,6% y 7,3% todas estas complicaciones peroperatorias podrían ser resueltas durante la misma

Autores	pT2	pT4/N+
<i>Morgan y col.</i> ²⁷	22%	42% (estadio D1)
<i>van den Ouden y col.</i> ²⁴	15%	3,4% / 15,6%
<i>Lerner y col.</i> ²⁹	17%	n. m. / 33%
<i>van Poppel y col.</i> ²³	13%	8% / 11%
<i>Ward y col.</i> ³⁵	27%	n. m. / 27%

Tabla 3. El porcentaje de sobreestadio y bajoestadio en cáncer de próstata avanzado T3 localizado clínicamente.

intervención. Las complicaciones a largo plazo no se mencionan. Sólo la estrechez anastomótica se transforma en sintomática en el largo plazo y aparece en el 0,7 al 13,8% de los pacientes. Una sola dilatación tiene un porcentaje de éxito de hasta el 75%^{38,40}. Otro problema tardío es la incontinencia. En el 12 al 22,1% de los pacientes es necesario al menos un apósito en 12 meses de seguimiento^{29, 35,37-41}.

En la Tabla 4 comparamos el porcentaje de complicaciones y los resultados funcionales de nuestra serie de cT3 PCa de 139 pacientes con la serie de mayor número de PRR por cáncer de próstata. Las complicaciones postoperatorias están agrupadas de acuerdo con ór-

gano o sistema. Con ausencia de mortalidad, una tasa de complicaciones perioperatorias de 1,4% y una tasa de complicaciones postoperatorias de 12,9%, nuestra población cT3 está expuesta a un similar riesgo de complicaciones que los pacientes que van a PRR por lesiones cT1 o cT2. Además en nuestra serie los resultados funcionales a 12 meses mostraron una continencia total en 87,8% (sin necesidad de apósitos), y una continencia aceptable socialmente (como máximo un apósito preventivo) en un 94,2%, lo que está dentro de rangos aceptables. Por último, la estrechez anastomótica fue hallada en bajo porcentaje de 2,9%.

Los márgenes quirúrgicos luego de la PRR son de

	van Poppel	Dillioglulgi y col. ³⁷	Hisasue y col. ³⁸	Gaylis y col. ³⁹	Maffezzini y col. ⁴⁰	Lepor y col. ⁴¹	Lerner y col. ²⁹	Ward y col. ³⁵
Número de pacientes	139	472	123	116	300	1.000	812	842
cT1% (PT1%)	0	20,3	44,7	43	(0)	78,5	0	0
cT2% (pT2%)	0	72,7	55,3	57	(66,4)	21,3	0	0
cT3% (pT3%)	100	6,9	0	0	(29,9)	0,2	100	100
Edad promedio (años)	62,0	63	66	66,6	65,5	60,3		66
Tiempo de operación promedio (rrin)	105			155				
Pérdida de sangre promedio (ml)	558			872	600		945	
Mortalidad	0			0	0		0,4	0
Lesión rectal%	0,7	0,6	4,9	0,9	0,3	0,5	1,8	1,6
Lesión ureteral%	0	0,2	0,8		0,3	0,1		
Lesión del vaso ilíaco %	0	1,1						
Lesión del nervio obturador %	0,7	0,2	1,6		0,3			
Angor / infarto de miocardio %	0,7	1,7				0,6	0,4	
Otras complicaciones cardíacas %	0	10,6	0,8			0,2		
Complicaciones pulmonares %	0	3,8				0,1		
Trombosis venosa profunda / embolismo pulmonar %	0	2,3	0,8	3,4	0,3	0,3	4	9,2
Complicaciones gastrointestinales %	0	5,1	0,8			0,6		
Complicaciones neurológicas %	1,4	1,5				0,2		
Otras complicaciones infecciosas %	0	4,7	0,8				0	
Drenaje prolongado (orina, linfa, sangre)%	3,6	2,8	8,9		2	0,7	0,8	1,0
Retención aguda %	0	0,6			2			
Reintervención %	0				1,7	0,5		
Problemas de la herida %	7,2	3,0	13,8	0,9	1	0,8	2,7	
Estenosis anastomótica a los 12 meses %	2,9		13,8		0,7	1	9,2	3,2
No seco (con necesidad de apósitos) a los 12 meses %	12,2		12,7	20	12		22,1	

Tabla 4. Porcentaje de complicaciones después de prostatectomía radical retropúbica abierta.

gran importancia en cuanto a la progresión y el pronóstico oncológico⁴²⁻⁴⁷.

En los artículos revisados el porcentaje de márgenes positivos varían entre 29 a 60,5%. La menor incidencia de márgenes positivos encontrada fue de 29% en una población con PCa órgano-confinada predominantemente (73,7% pT2)⁴². En nuestra serie de cT3 PCa solamente el 31,1% fue pT2. El porcentaje de márgenes positivos fue de 13,7% el cual es el de menor rango de la literatura de nuestro conocimiento.

No existen estudios randomizados que comparen porcentajes de complicaciones y pronóstico oncológico entre cirugía y RT para cT3 PCa. Como la cirugía, la RT evolucionó en los últimos años hacia un alto porcentaje de éxito con incremento en las dosis de hasta 80Gy, técnicas de colimación multilineal y radioterapia conformada de intensidad modulada⁴⁸. Complicaciones tales como disfunción eréctil, fistula rectal, estrechez del cuello vesical, incontinencia, retención aguda de orina, diarrea, proctorragia, mucorrea, dolor pélvico, dispepsia y meteorismo son necesarias de considerar ya que son causas de morbilidad a largo plazo. La hormonoterapia adyuvante es responsable de un incremento adicional en la morbilidad con edemas, náuseas, disminución del volumen testicular, crisis de calor, transpiración, impotencia, pérdida de libido, osteoporosis, disfonía y astenia. Recientemente la población del estudio EORTC 22863 fue analizada para encontrar toxicidad tardía luego de la radioterapia convencional⁴⁹. Se observó en este estudio, un 15,9% de toxicidad genitourinaria (GU) \geq a grado 2, un 9,8% de toxicidad gastrointestinal (GI) \geq a grado 2 y 1,6% de edema sintomático en piernas. Efectos adversos severos, no clasificados como toxicidad fueron hallados en 5% de los pacientes, causando una considerable morbilidad.

Sumando los efectos adversos severos con los porcentajes de toxicidad, el porcentaje total de complicaciones obtenido fue del 32,3%. En otro estudio la toxicidad GI aumentó durante los 3 primeros años y luego se estabilizó, pero no disminuyó. Del mismo modo la toxicidad GU incrementó durante los primeros 3 años con expectativas de continuar aumentando⁵⁰. La tendencia actual en aumentar la tasa de radiación debe ser considerada frente al incremento de complicaciones asociadas^{51, 52}. Si bien los porcentajes de complicaciones quirúrgicas comparadas con porcentajes de complicaciones de la RT han sido publicados, la comparación entre los mismos es difícil debido al uso de diferentes estándares. Recientemente se han realizado esfuerzos para solucionar este problema utilizando cuestionarios de relación salud-calidad de vida (HRQoL). Otra vez la comparación entre los grupos de tratamiento resulta

complicada por diversos factores como diferencias en la edad y sesgos de selección entre las cohortes de tratamiento. El HRQoL posterior a la PRR se mantiene relativamente estable pero HRQoL específico de enfermedad continúa evolucionando entre los hombres tratados con RT^{53,54}.

CONCLUSIÓN

Nuestra experiencia con 139 pacientes confirma la viabilidad técnica de realizar PRR para el cT3 PCa, mostrando iguales porcentajes de complicaciones que la PRR en cáncer órgano-confinado y mostrando una muy baja incidencia de márgenes quirúrgicos positivos y fallas asociadas a la cirugía. Se puede esperar una mejora en los resultados redefiniendo la población más acorde para la cirugía y la optimización de tratamientos adyuvantes tales como RT y HT.

Se necesitan estudios clínicos randomizados para comparar pronósticos, complicaciones relacionadas con el tratamiento y calidad de vida en las diferentes opciones de tratamiento para el cT3 PCa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boccon-Gibod, L.; Bertaccini, A.; Bono A. V. y col.: Management of locally advanced prostate cancer: a European consensus. *Int. J. Clin. Pract.*, 57 (3): 187-194, 2003.
2. Sobin, L. H.: Classification of prostate cancer. New York, Wiley-Liss, pp. 184-187, 2002.
3. Partin, A. W.; Mangold, L. A.; Lamm, D. M.; Walsh, P. C.; Epstein, J. I. y Pearson, J. D.: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millenium. *Urology*, 58 (6): 843-848, 2001.
4. Aus, G.; Abbou, C. C.; Pacik, D. y col.: EAU working group on oncological urology: EAU Guidelines on prostate cancer. *Eur. Urol.*, 40: 97-101, 2001.
5. Nakashima, L.; Tanimoto, A.; Imai, Y. y col.: Endorectal MRI for prediction of tumor-site, tumor size, and local extension of prostate cancer. *Urology*, 64 (1): 101-105, 2004.
6. Vallancien, G.; Bochereau, G.; Wetzell, O.; Bretheau, D.; Prapotnich, D. y Bougaran, J.: Influence of preoperative positive seminal vesicle biopsy on the staging of prostatic cancer. *J. Urol.*, 152 (4): 1152-1156, 1994.
7. van Poppel, H.; Ameye, E.; Oyen, R.; van de Voorde, W. y Baert, L.: Accuracy of combined computerized tomography and focal needle aspiration cytology in lymph node staging of localized prostatic carcinoma. *J. Urol.*, 151 (5): 1310-1314, 1994.
8. Terris, M. K.; Wallen, E. M. y Stamey, T. A.: Comparison of mid-lobe versus lateral systematic sextant biopsies in the detection of prostate cancer. *Urol. Int.*, 59 (4): 239-42, 1997.
9. Hsu, C. Y.; Joniau, S. y van Poppel, H.: Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: technical aspects of radical prostatectomy. *EAU Update Series*, 3: 90-97, 2005.

10. van Kampen, M.; de Weerd, W.; van Poppel, H.; de Ridder, D.; Feys, H. y Baert, L.: Effect of pelvic-floor re-education on duration and degree of incontinence after radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *Lancet*, 355 (9198): 98-102, 2000.
11. Bolla, M.: Does post-operative radiotherapy after radical prostatectomy improve progression-free survival in pT3 N0 prostate cancer? *American Society of Clinical Oncology*, Annual meeting proceedings, 23: 382, 2004.
12. Fletcher, S. G.; Theodorescu, D. (2005): Surgery or radiation: what is the optimal management for locally advanced prostate cancer? *Can. J. Urol.*, 12 (1 Suppl.): 58-61, 2005.
13. Thompson, I. M.: Clinical stage C carcinoma of the prostate. *AUA Update*, 12: 82-87, 1993.
14. Johansson, J. E.; Adami, H. O.; Andersson, S. O.; Bergström, R.; Holmberg, L. y Krusemo, U. B.: High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. *JAMA*, 267: 2191-2196, 1992.
15. Swanson, G. P. y col.: Long-term follow-up of radiotherapy for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 59 (2): 406-411, June 1, 2004.
16. Hahn, P.; Baral, E.; Cheang, M.; Math, M. C.; Kostyra, J. y Roelss, R.: Long-term outcome of radical radiation therapy for prostatic carcinoma: 1967-1987. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 34 (1):41-47, 1996.
17. Ennis, R. D. y Peschel, R. E.: Radiation therapy for prostate cancer. Long-term results and implications for future advances. *Cancer*, 72 (9): 2644-2650, 1993.
18. Zagars, G. K.; Pollack, A. y Smith, L. G.: Conventional external-beam radiation therapy alone or with androgen ablation for clinical stage III (T3. Nx/N0, M0) adenocarcinoma of the prostate. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 44 (4): 809-819, 1999.
19. Laverdière, J.; Gómez, J. L.; Cusan, L. y col.: Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 37 (2): 247-252, 1997.
20. Bolla, M.; González, D.; Warde, P. y col.: Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N. Engl. J. Med.*, 337: 295-300, 1997.
21. Bolla, M.; Collette, L.; Blank, L. y col.: Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet*, 360 (9327): 103-106, 2002.
22. Pilepich, M. V.; Krall, J. M.; al-Sarraf, M. y col.: Androgen deprivation with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology*, 45: 616-623, 1995.
23. van Poppel, H.; Goethuys, H.; Callewaert, P.; Vanuytsel, L.; van de Voorde, W. y Baert, L.: Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur. Urol.*, 38: 372-379, 2000.
24. van den Ouden, D.; Davidson, P. J.; Hop, W. y Schroder, F. H.: Radical prostatectomy as a monotherapy for locally advanced (T3) prostate cancer. *J. Urol.*, 151 (3): 646-651, 1994.
25. Gerber, G. S.; Thisted, R. A.; Chodak, G. W. y col.: Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institution pooled analysis. *Eur. Urol.*, 32: 385-390, 1997.
26. Isorna Martínez de la Riva, S.; Belón López-Tomasety, J.; Marrero Domínguez, R.; Álvarez Cruz, E. y Santamaría Blanco, P.: Radical prostatectomy as monotherapy for locally advanced prostate cancer (T3a): 12 years follow-up. *Arch. Esp. Urol.*, 57 (7): 679-692, 2004.
27. Morgan, W. R.; Bergstralh, E. J. y Zincke, H.: Long-term evaluation of radical prostatectomy as treatment in clinical C (T3) prostate cancer. *Urology*, 41 (2): 113-120, 1993.
28. Pesqueira, D.; Pereiro, M.; Rivas, C.; Comesana, E. y Zungri, E.: Radical surgery of locally advanced prostatic cancer. *Actas Urol. Esp.*, 19 (7): 549-554, 1995.
29. Lerner, S. E.; Blute, M. L. y Zincke, H.: Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity. *J. Urol.*, 154: 1447-1452, 1995.
30. Roehl, K. A.; Han, M.; Ramos, C. G.; Antenor, J. A. y Catalona W. J.: Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J. Urol.*, 172 (3): 910-914, 2004.
31. Witjes, W. P.; Schulman, C. C. y Debruyne, F. M.: Preliminary results of a prospective randomized study comparing radical prostatectomy versus radical prostatectomy associated with neoadjuvant hormonal combination therapy in T2-3 N0 M0 prostatic carcinoma. The European study group on neoadjuvant treatment of prostate cancer. *Urology*, 49 (3A Suppl.): 65-69, 1997.
32. van Poppel, H.: Neoadjuvant hormone therapy and radical prostatectomy: the jury is still out. *Eur. Urol.*, 39 Suppl. A: 10-14, 2001.
33. Amling, C. L.; Leibovich, B. C.; Lerner, S. E. y col.: Primary surgical therapy for clinical T3 adenocarcinoma of the prostate. *Semin. Urol. Oncol.*, 15 (4): 215-221, 1997.
34. Lennernas, B.; Edgren, M.; Haggman, M.; Norlen, B. J. y Nilsson, S.: Postoperative radiotherapy after prostatectomy. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 37: 10-15, 2003.
35. Ward, J. F.; Slezak, J. M.; Blute, M. L.; Bergstralh, E. J. y Zincke, H.: Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int.*, 95: 751-756, 2005.
36. Ward, J. F. y Zincke, H.: Radical prostatectomy for the patient with locally advanced prostate cancer. *Curr. Urol. Rep.*, 4 (3): 196-204, 2003.
37. Dillioglulil, O.; Leibman, B. D.; Leibman, N. S.; Kattan, M. W.; Rosas, A. L. y Scardino, P. T.: Risk factors for complications and morbidity after radical retropubic prostatectomy. *J. Urol.*, 157 (5): 1760-1767, 1997.
38. Hisasue, S.; Takahashi, A.; Kato, R. y col.: Early and late complications of radical retropubic prostatectomy: experience in a single institution. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 34 (5): 274-279, 2004.
39. Gaylis, F. D.; Friedel, W. E. y Armas, O. A.: Radical retropubic prostatectomy outcomes at a community hospital. *J. Urol.*, 159 (1): 167-171, 1998.
40. Maffezzini, M.; Seveso, M.; Taverna, G.; Giusti, G.; Benetti, A. y Graziotti, P.: Evaluation of complications and

- results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. *Urology*, 61 (5): 982-986, 2003.
41. Lepor, H.; Nieder, A. M.; Ferrandino, M. N. y col.: Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. *J. Urol.*, 166 (5): 1729-1733, 2001.
 42. Cheng, L.; Darson, M. F.; Bergstralh, E. J.; Slezak, J.; Myers, R. P. y Bostwick, D. G.: Correlation of margin status and extraprostatic extension with progression of prostate carcinoma. *Cancer*, 86 (9): 1775-1782, 1999.
 43. Watson, R. B.; Civantos, F.; Soloway, M. S. y col.: Positive surgical margins with radical prostatectomy: detailed pathological analysis and prognosis. *Urology*, 48 (1): 80-90, 1996.
 44. Obek, C.; Sadek, S.; Lai, S.; Civantos, F.; Rubinowicz, D. y Soloway, M. S.: Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy anatomic site-specific pathologic analysis and impact on prognosis. *Urology*, 54 (4): 682-688, 1999.
 45. Quinn, D. I.; Henshall, S. M.; Haynes, A. M. y col.: Prognostic significance of pathologic features in localized prostate cancer treated with radical prostatectomy: implications for staging systems and predictive models. *J. Clin. Oncol.*, 19: 3692-3705, 2001.
 46. Connolly, S. S.; O'Toole, G. C.; O'Malley, K. J. y col.: Positive apical surgical margins after radical retropubic prostatectomy, truth or artifact? *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 38: 26-31, 2004.
 47. Bott, S. R.; Freeman, A. A.; Stenning, S.; Cohen, J. y Parkinson, M. C.: Radical prostatectomy: pathology findings in 1,001 cases compared with other major series and over time. *BJU Int.*, 95: 34-39, 2005.
 48. Zelefsky, M. J.; Fuks, Z.; Hunt, M. y col.: High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J. Urol.*, 166 (3): 876-81, 2001.
 49. Ataman, F.; Zurlo, A.; Artignan, X. y col.: Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *Eur. J. Cancer*, 40: 1674-1681, 2004.
 50. Peeters, S. T.; Heemsbergen, W. D.; van Putten, W. L. y col.: Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 61 (4): 1019-1034, 2005.
 51. Schultheiss, T. E.; Lee, W. R.; Hunt, M. A.; Hanlon, A. L.; Peter, R. S. y Hanks, G. E.: Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 37: 3-11, 1997.
 52. Beckendorf, V.; Guerif, S.; Le Prise, E. y col.: The French 70 Gy versus 80 Gy dose escalation trial for localized prostate cancer: feasibility and toxicity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 57: S152-153, 2003.
 53. Korfage, I. J.; Essink-Bot, M. L.; Borsboom, G. J. y col.: Five-year follow-up of health-related quality of life after primary treatment of localized prostate cancer. *Int. J. Cancer*, 116 (2): 291-6, 2005.
 54. Miller, D. C.; Sanda, M. G.; Dunn, R. L. y col.: Long-term outcomes among localized prostate cancer survivors: health-related quality of life changes after radical prostatectomy, external radiation and brachytherapy. *J. Clin. Oncol.*, 23: 2772-2780, 2005.