

# Factores clínicos y patológicos predictores de recurrencia luego de prostatectomía radical en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo

## *Clinic and pathologic risk factors of recurrence after radical prostatectomy in high-risk prostate cancer patients*

Rubén G. Bengiό, Leandro Arribillaga, Hernán García Öntő, Marcelo El Hay, Sergio Orellana, Ariel Montedoro, Epelde Javier, Verónica Bengiό, Rubén H. Bengiό

Centro Urológico Prof. Bengiό. Córdoba. Argentina.

**Objetivo:** Identificar los factores de riesgo preoperatorios y los obtenidos del estudio histopatológico de la pieza de prostatectomía radical (PR) que exhiben mayor poder predictivo para pronosticar progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con PR por cáncer de próstata de alto riesgo (antígeno prostático específico (APE) >20 ng/ml, estadio clínico T2c o mayor y score de Gleason 4+3 o mayor) entre 1999-2010. Se evaluaron variables clínico-patológicas. El punto final fue la recurrencia bioquímica. Se utilizó análisis univariado por el método de chi cuadrado y análisis multivariado de regresión logística.

**Resultados:** 65 pacientes cumplían el criterio de alto riesgo, con un seguimiento promedio 62 meses. La media para la edad fue 64,8 años. El 41,5% tenían enfermedad órgano-confinada (pT2), 40% presentaron márgenes quirúrgicos (+), 38,5% invasión de vesículas seminales y 8,33% ganglios regionales (+). La tasa libre de recurrencia bioquímica a 3 y 5 años fue de 30% y 24% respectivamente. La tasa libre de mortalidad cáncer específica a los 5 años fue de 91%. En el análisis multivariado, el APE >20 ng/ml, el estadio clínico T2 y el score de Gleason de la PR 4+3 o mayor, son predictores de recurrencia bioquímica en nuestra serie.

**Conclusiones:** En nuestra serie, el APE >20ng/ml, el estadio clínico T2 y el score de Gleason de la pieza quirúrgica 4+3 o mayor son predictores independientes de recurrencia bioquímica. La PR ofrece un control oncológico adecuado como terapia de primera línea en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo.

**Objective:** To identify preoperative risk factors and those to obtain by histopathological study of the radical prostatectomy specimens which exhibit larger predictive value to prognosticate disease progression in patient with high risk prostate cancer.

**Materials and methods:** Retrospective study of patients with high risk prostate cancer (PSA >20 ng/mL, clinical stage T2 or bigger and Gleason score 4+3 or larger) between 1999 and 2010. The clinical-pathological variables were evaluated. The end point was the biochemical recurrence. A univariate analysis for the square chi method and multivariate analysis of logistic regression was used.

**Results:** 65 patients reached the high risk criteria, with 62 months of follow-up. The mean age was 64.8 years old. 41.5% had organ confined disease (pT2), 40% presented positive surgical margins, 38.5% seminal vesicles invasion and 8.33% positive regional lymph nodes. The rate of free biochemical recurrence at 3 and 5 years was 30% and 24% respectively. The specific cancer survival free rate at 5 years was 91%.

**Conclusions:** In our series, PSA >20ng/mL, clinical stage pT2 and Gleason Score 4+3 or larger in the surgical specimen, were independent predictors of biochemical recurrence. Radical prostatectomy offers a proper oncologic control as first line therapy in patients with high risk prostate cancer.

**KEY WORDS:** High risk prostate cancer, radical prostatectomy, predictors, recurrence.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de próstata alto riesgo, prostatectomía radical, predictores, recurrencia.

Aceptado en Mayo de 2013  
Conflicts of interest: ninguno

Accepted on May 2013  
Conflicts of interest: none

Correspondencia  
Email: rubengbenio@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

La detección temprana del cáncer de próstata a través del empleo extensivo del antígeno prostático específico (APE) y de la biopsia sistemática guiada por ecografía transrectal ha incrementado el número de pacientes con cáncer clínicamente localizado que son candidatos para terapias definitivas<sup>1</sup>.

No obstante, la selección del tratamiento óptimo presupone un desafío para el médico y el paciente. La elección a realizar va desde tratamientos radicales a conducta expectante y vigilancia. Si la opción es la de un abordaje agresivo, la prostatectomía radical (PR) y la radioterapia externa son las conductas de referencia, no habiéndose comprobado definitivamente, en pruebas randomizadas, la superioridad de una sobre otra alternativa. Aún si una de las terapias hubiera probado mejores resultados oncológicos, puede no resultar necesariamente la mejor indicación para un paciente individual, toda vez que el control de la enfermedad a largo plazo puede no ser el único objetivo deseado por el paciente, otorgando éste igual importancia a su calidad de vida.

La estratificación del riesgo es esencial a fin de estimar en cada caso si se trata de una enfermedad indolente o incurable, o si se requerirá la aplicación de estrategias adyuvantes para los pacientes con riesgo de progresión de la enfermedad luego de la terapia local definitiva.

Numerosas variables pronósticas han sido utilizadas con este objetivo, incluyendo el APE sérico, el estadio clínico y la suma de Gleason de la biopsia. El empleo de estos ítems ha sido utilizado por distintos autores para la estratificación de los pacientes en grupos de riesgo<sup>1,2,3,4</sup>.

En base a los elementos citados, D'Amico<sup>2</sup> define a los pacientes de alto riesgo como aquellos que presentan APE >20 ng/ml, estadio clínico T2c o mayor y score de Gleason en la biopsia 8 o mayor.

Los datos obtenidos del estudio histopatológico luego de la prostatectomía radical agregan a lo anterior fuertes predictores, como la presencia de compromiso linfático, márgenes quirúrgicos positivos y estadio tumoral patológico, siendo los mismos uno de los más fuertes argumentos para el empleo de la PR en el manejo del cáncer de próstata de alto riesgo.

El objetivo del presente estudio es identificar los factores de riesgo preoperatorios y los obtenidos del estudio histopatológico de la pieza de PR que exhiben mayor poder predictivo para pronosticar progresión de la enfermedad en pacientes de alto riesgo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Entre enero de 1999 y julio de 2010 se realizaron 230 prostatectomías radicales retropúbicas en el Centro Urológico Prof. Bengiό. El grupo de estudio estuvo constituido por 65 pacientes con enfermedad clínicamente localizada de alto riesgo. El criterio de inclusión estuvo basado en el cumplimiento de al menos uno de los parámetros de D'Amico para pacientes considerados de alto riesgo. Fueron incluidos los pacientes con score de Gleason 7 que presentaban patrón dominante grado 4 (4+3) en la biopsia, ya que diversas observaciones<sup>5,6</sup> y nuestra experiencia personal<sup>7</sup> han documentado su naturaleza biológica agresiva con resultados referidos a sobrevida libre de progresión comparables a los observados en pacientes con score 8-10.

Fueron excluidos los pacientes con neoadyuvancia previa, seguimiento incompleto o menor a 12 meses. Se estudiaron variables pre y postquirúrgicas que incluyeron APE pretratamiento, estadio clínico, score de Gleason de la biopsia, estadio patológico, score de Gleason de la pieza operatoria, márgenes quirúrgicos, invasión de vesículas seminales y compromiso ganglionar.

La medición del APE se realizó por técnicas de quimioluminiscencia o MEIA tomando como valor de corte 4 ng/ml. Se utilizó el método TNM 2009 para la estadificación clínica y patológica. El espécimen de prostatectomía radical fue evaluado por un solo patólogo (VB). El margen quirúrgico fue considerado positivo cuando el tumor alcanza el límite marcado con tinta china. La suma de Gleason fue utilizada para la gradación histológica y los pacientes fueron estratificados en 3 grupos: menos de 7, 3+4 y 4+3 o mayor. La afectación de vesículas seminales fue considerada positiva ante la presencia de invasión microscópica.

Durante el período de seguimiento, los pacientes fueron controlados con APE y examen digital rectal cada 6 meses. Se tomó como punto final la recurrencia bioquímica y la mortalidad cáncer específica. Se consideró recurrencia bioquímica cuando el nivel de APE fue mayor a 0,2 ng/ml con elevación consecutiva en 2 controles posteriores.

Los datos estadísticos se recolectaron en Microsoft Excel para ser luego procesados por el programa estadístico INFOSSTAT. Las variables fueron categorizadas y analizadas de manera descriptiva. Para evaluar recurrencia bioquímica se estudió oportunidad relativa (odd ratio (OR)) y análisis univariado con el método de chi cuadrado (Pearson). El análisis multivariado se realizó por regresión logística. En todos los casos se consideró una  $p < 0,05$  como estadísticamente significativa. La sobrevida

libre de recurrencia bioquímica y mortalidad cáncer específica fue evaluada por el método Kaplan-Meier.

## RESULTADOS

Los 65 pacientes tuvieron un seguimiento entre 15 y 120 meses con un promedio de 62 meses; 29 de ellos (44,6%) tuvieron un seguimiento mayor a 5 años. La edad media del grupo fue 64,8 años con un rango 49-76. La **Tabla 1** expone las características clínicas y patológicas de los pacientes estudiados.

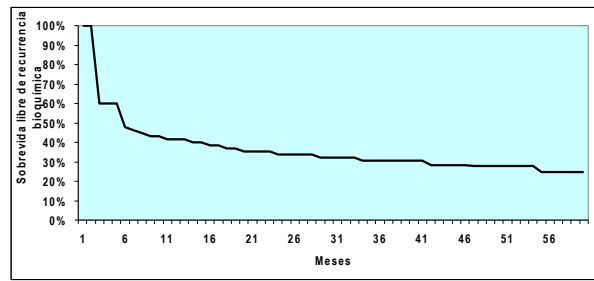
Variable	n	%
<b>APE (ng/ml)</b>		
Ape <10	17	26,1%
Ape 10-20	18	27,7%
Ape >20	30	46,2%
<b>ESTADIO CLÍNICO</b>		
T1c	14	21,5%
T2-T3	51	78,5%
<b>EXTENSIÓN TUMORAL EN BIOPSIA</b>		
Unilateral	28	43,1%
Bilateral	37	56,9%
<b>SCORE GLEASON BIOPSIA</b>		
3+3 o menor	31	47,7%
3+4	9	13,8%
4+3 o mayor	25	38,5%
<b>ESTADIO PATOLÓGICO</b>		
pT2	27	41,5%
pT3a	14	21,5%
pT3b	20	30,8%
pT4	4	6,2%
<b>SCORE GLEASON PIEZA QUIRÚRGICA</b>		
3+3 o menor	20	30,8%
3+4	19	29,2%
4+3 o mayor	26	40%
<b>MÁRGENES QUIRÚRGICOS (+)</b>	26	40%
<b>VESÍCULAS SEMINALES (+)</b>	25	38,5%
<b>GANGLIOS REGIONALES (+)</b>	5	8,33%

**Tabla 1.** Características clínicas y patológicas de pacientes de alto riesgo y prostatectomía radical.

La media de APE fue 20,9 ng/ml con un rango entre 5,6-68 ng/ml. Los tumores estaban confinados a la próstata en 41,5% de los casos y el 60% presentaba un score de Gleason en la pieza quirúrgica con predominio del grado 3 (3+3 y 3+4). Es de notar que existieron un número importante de pacientes que habían sido subgraduados en el estudio histopatológico de la biopsia preoperatorio. Solo el 23,1% de los pacientes tenían estadio patológico órgano-confinado (pT2) y márgenes quirúrgicos negativos.

El **Gráfico 1** expone la sobrevida libre de recurrencia bioquímica en este grupo de estudio.

De los 65 pacientes, 15 (23,1%) no presentaron recurrencia bioquímica. El promedio de fallo de APE

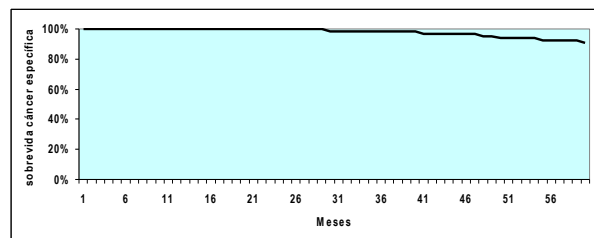


**Gráfico 1.** Sobrevida libre de recurrencia bioquímica a 5 años en pacientes de alto riesgo.

ocurrió a los 11,8 meses. La sobrevida libre de recurrencia bioquímica a 3 y 5 años fue de 30% y 24% respectivamente.

Veintisiete pacientes (41%) no recibieron ningún tipo de tratamiento adyuvante.

La sobrevida libre de mortalidad cáncer específico a 3 y 5 años fue de 98,5% y 91% respectivamente (**Gráfico 2**). Doce pacientes fallecieron por cáncer de próstata con una media al momento de su fallecimiento de 68 meses.



**Gráfico 2.** Sobrevida cáncer específica a 5 años.

La **Tabla 2** relaciona las diversas variables con la recurrencia bioquímica.

En el análisis univariado, podemos evidenciar que el estadio clínico (p 0,006), la extensión extraprostática (p 0,02), el score de Gleason 4+3 o mayor (p 0,01) y la invasión de vesículas seminales (0,02) tienen diferencias estadísticamente significativas.

En el análisis multivariado (**Tabla 3**) podemos apreciar que el APE preoperatorio >20, el estadio clínico T2 (examen dígito rectal positivo) y el score de Gleason 4+3 o mayor en la pieza quirúrgica son predictores independientes (p <0,05) de recurrencia bioquímica en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo.

## DISCUSIÓN

El cáncer de próstata localizado de alto riesgo está asociado a alta morbilidad y mortalidad<sup>8</sup>. Clásicamente estos pacientes han sido tratados más frecuentemente

Variable	% recurrencia bioquímica	OR	p
<b>APE</b>			
<20	68,57%		
>20	86,70%	2,98	0,08
<b>ESTADIO CLÍNICO</b>			
T1c	50%		
T2	84,30%	5,38	0,006
<b>EXTENSIÓN TUMORAL EN BIOPSIA</b>			
Unilateral	75%		
Bilateral	78%	1,21	0,74
<b>SCORE GLEASON BIOPSIA</b>			
3+3 o menor	74,20%		
3+4	88,90%	2,67	0,35
4+3 o mayor	71%	0,92	0,80
<b>ESTADIO PATOLÓGICO</b>			
pT2	62,96%		
>pT2	86,84%	3,88	0,02
<b>SCORE GLEASON PIEZA QUIRÚRGICA</b>			
3+3 o menor	65%		
3+4	68,40%		
4+3 o mayor	92,3%	6	0,01
<b>MÁRGENES QUIRÚRGICOS</b>			
Negativos	71,80%		
Positivos	84,60%	2,16	0,22
<b>VESÍCULAS SEMINALES</b>			
Negativas	67,5%		
Positivas	92%	5,54	0,02
<b>GANGLIOS REGIONALES</b>			
Negativos	75%		
Positivos	100%		0,20

**Tabla 2.** Análisis univariado de variables en relación a recurrencia bioquímica.

con radioterapia o incluso considerados incurables y tratados por lo tanto en forma paliativa con bloqueo androgénico<sup>9,10</sup>. Sin embargo, con el advenimiento del APE, el número de pacientes clasificados de alto riesgo se ha reducido, principalmente debido a la migración del estadio, observando mayor cantidad de pacientes con enfermedad limitada al órgano<sup>11</sup>.

Los criterios para definir cáncer de próstata de alto riesgo están habitualmente basados en un incremento de la recurrencia bioquímica luego de la terapia definitiva<sup>1</sup>. La recurrencia bioquímica después de la prostatectomía radical es causa de desazón tanto para el paciente como para el médico, y a menudo precipita la iniciación de terapias secundarias<sup>12</sup>. Sin embargo, la elevación de APE tiene un curso clínico altamente variable, que no inexorablemente culmina en progresión metastásica y

Variable	LOG LIKELIHOOD	p
APE (>20 NG/ML)	5,59	0,0181
ESTADIO CLÍNICO (T2)	6,39	0,0115
EXTENSIÓN TUMORAL EN LA BIOPSIA (BIL)	0,13	0,7171
SCORE DE GLEASON DE LA BIOPSIA (>4+3)	0,23	0,6300
MÁRGENES QUIRÚRGICOS (+)	1,62	0,2037
VESÍCULAS SEMINALES COMPROMETIDAS	1,14	0,2860
EXTENSIÓN EXTRAPROSTÁTICA	1,37	0,2415
SCORE DE GLEASON PATOLÓGICO (>4+3)	4,13	0,0421

**Tabla 3.** Análisis multivariado de variables en relación a recurrencia bioquímica.

muerte por cáncer. Con el objetivo final de identificar aquellos pacientes en quienes la cirugía como monoterapia puede fracasar, es imperativo efectuar pruebas clínicas enrolando pacientes de alto riesgo sometidos a un tratamiento determinado y usar puntos finales clínicamente significativos. No obstante, debido al rango de toxicidad asociado a las terapias neoadyuvantes y la sustancial morbilidad de la deprivación androgénica de largo término, los pacientes a incluir en estas pruebas deben presentar reales expectativas respecto al éxito de la cirugía como monoterapia. Con ese propósito, la presente experiencia tuvo como objetivo definir a los pacientes de alto riesgo de aparición de metástasis y muerte tras la PR que requerirían tratamientos secundarios.

Recientes estudios han comparado 8 definiciones diferentes de alto riesgo y observaron una gran variabilidad en las tasas de incidencia, 4% al 40%, dependiendo de los criterios de selección<sup>13</sup>. En nuestra experiencia, el 28% de los pacientes que recibieron PR fueron estratificados de alto riesgo.

Los resultados del estudio histopatológico del grupo analizado son comparables a los observados en otras series (Tabla 4), donde todos los parámetros analizados guardan considerable homogeneidad.

Referencia	n	pT2 (%)	Invasión VS (%)	Márgenes positivos (%)	Afectación ganglionar (%)
WARD y cols. <sup>14</sup>	842	27	-	56	27
BASTIAN y cols. <sup>15</sup>	220	25	25	29	17
FREEDLAND y cols. <sup>16</sup>	58	9	29	22	31
HAM y cols. <sup>17</sup>	121	21	-	49	24
ZLOTTA y cols. <sup>18</sup>	47	51	43	57	13
LAVERY y cols. <sup>19</sup>	123	42	32	31	2
NUESTRA SERIE	65	41	38	40	8

**Tabla 4.** Series evaluando prostatectomía radical en pacientes de alto riesgo.

La sobrevida libre de recurrencia bioquímica a los 5 años fue del 23%, sustancialmente menor que el de la mayoría de las series publicadas que van del 40-55%. En algunas series fue tomado como valor de corte indicativo de recurrencia 0,4 ng/ml, índice mayor al empleado por nosotros, lo que pudiera explicar las diferencias. Por otra parte, como se apuntó precedentemente las características histopatológicas de los tumores son similares a los de nuestra cohorte.

A diferencia de la discordancia observada con la incidencia de recurrencia bioquímica de nuestra serie respecto a otras consultadas, la sobrevida cáncer específica muestra resultados comparables a otras observaciones (Tabla 5).

Referencia	Seguimiento (meses)	% sobrevida libre recurrencia bioquímica	% sobrevida libre mortalidad cáncer específica
WARD <sup>19</sup>	124	51	95
HSU <sup>20</sup>	71	59	96
KANE <sup>21</sup>	32	42	-
CARCENAC <sup>22</sup>	71	42	94
NUESTRA SERIE	62	23	91

**Tabla 5.** PR en pacientes de alto riesgo: sobrevida libre de recurrencia bioquímica y mortalidad cáncer específica.

Es interesante destacar que en nuestro grupo bajo estudio, el 41% de los pacientes no recibió tratamiento adyuvante, y los mismos están vivos y libres de terapia antineoplásica adicional, a pesar de que muchos de ellos tienen valores de APE por encima del umbral de corte utilizado. Esta observación demuestra que la cirugía como monoterapia puede controlar la enfermedad en estos pacientes.

Los actuales sistemas de estratificación muestran sensibilidad para seleccionar los pacientes de alto riesgo para el desarrollo de metástasis y mortalidad cáncer específica, pero exhiben falta de especificidad para evitar la inclusión de muchos pacientes en quienes la enfermedad es manejable sin prácticas adyuvantes.

Al analizar las diferentes series, los predictores independientes de recurrencia bioquímica denotan una gran variabilidad. Han sido descriptos el nivel de APE >20 ng/ml<sup>23</sup>, score de Gleason en la biopsia 8-10<sup>24,25</sup>, márgenes positivos<sup>22</sup>, invasión de vesículas seminales<sup>24,26</sup>, afectación ganglionar<sup>24</sup> y la cantidad de factores de alto riesgo presentes<sup>22</sup>. En nuestra serie fueron predictores independientes de recurrencia bioquímica el APE >20, el estadio clínico pT2 y la presencia de score de Gleason 4+3 o mayor en la pieza quirúrgica.

El tratamiento óptimo para el cáncer de próstata de alto riesgo permanece sin definición, toda vez que ningún estudio ha proveído evidencia persuasiva que favorezca una modalidad de tratamiento sobre otra<sup>13</sup>.

La radioterapia tiene la ventaja de evitar la morbilidad inmediata de la cirugía, teniendo en cuenta que la PR en enfermedad localmente avanzada tiene eventualmente mayor porcentaje de complicaciones asociadas, al compararse con la enfermedad patológicamente localizada<sup>27</sup>. No obstante, la radioterapia no está exenta de complicaciones. A favor de la cirugía, la posibilidad de estadificación patológica y la reducción en un 30% de las complicaciones evolutivas locales (retención urinaria y hematuria) son importantes parámetros a tener en cuenta<sup>28</sup>.

Con respecto a los resultados oncológicos, podemos advertir que no existen grandes diferencias en las series, aun cuando la PR es comparada con pacientes que recibieron privación androgénica asociada a radioterapia<sup>12,29</sup>.

## CONCLUSIONES

La prostatectomía radical ofrece un control oncológico adecuado en los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo. El APE preoperatorio >20 ng/ml, el estadio clínico y la presencia de score de Gleason 4+3 o mayor en la pieza quirúrgica son predictores independientes de recurrencia bioquímica. En este grupo de pacientes no resultaron predictivos de evolución en el análisis multivariado la extensión tumoral en la biopsia, el score de Gleason de la biopsia, el estadio patológico, la presencia de márgenes quirúrgicos positivos y la afectación ganglionar.

Es probable que el tratamiento multimodal sea la terapia de elección en este grupo de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB y cols. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007; 69:1095-101.
2. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB y cols. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280:969-74.
3. Cooperberg MR, Lubeck DP, Mehta SS y cols. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol*. 2003; 170(6 Pt 2):S21-5; discussion S26-7.
4. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ y cols. Mayo Clinic validation of the D'Amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. *J Urol*. 2008; 179:1354-60.
5. Han M, Partin AW, Pound CR y cols. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001; 28:555-65.
6. Sweat SD, Bergstralh EJ, Slezak J y cols. Competing risk analysis after radical prostatectomy for clinically nonmetastatic prostate adenocarcinoma according to clinical Gleason score and patient age. *J Urol*. 2002; 168: 525-9
7. Rubén G. Bengió, Leandro Arribillaga, Verónica Bengió y cols. Evaluación clínica, patológica y evo-

- lutiva del score de gleason 7 en la prostatectomía radical. Congreso Argentino de Urología 2011.
8. Scher D, Swindle PW, Scardino PT. National comprehensive cancer network guidelines for the management of prostate cancer. *Urology* 2003; 61:14-24.
  9. Denberg TD, Glode LM, Steiner JF y cols. Trends and predictors of aggressive therapy for clinical locally advanced prostate carcinoma. *BJU Int.* 2006; 98:335-40.
  10. Cooperberg MR, Moul JW, Carroll PR y cols. The changing face of prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23:8146-51.
  11. Kane CJ, Presti Jr JC, Amling CL y cols. Changing nature of high risk patients undergoing radical prostatectomy. *J Urol.* 2007; 177:113-7.
  12. Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA y cols. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol.* 2007; 51:1175-1184.
  13. Yossepowitch O, Eggener SE, Serio AM y cols. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2008; 53:950-9.
  14. Ward JF, Slezak JM, Blute ML y cols. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int.* 2005; 95:751-6.
  15. Bastian PJ, Gonzalgo ML, Aronson WJ y cols. Clinical and pathologic outcome after radical prostatectomy for prostate cancer patients with a preoperative Gleason sum of 8 to 10. *Cancer* 2006; 107:1265-72.
  16. Freedland SJ, Partin AW, Humphreys EB y cols. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer* 2007; 109:1273-8.
  17. Ham WS, Park SY, Rha KH y cols. Robotic radical prostatectomy for patients with locally advanced prostate cancer is feasible: results of a single-institution study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009; 19:329-32.
  18. Zlotta AR, Trottier G, Van Rhijn B y cols. Nerve-sparing radical prostatectomy in selected high-risk and locally advanced prostate cancers is associated with low positive margin rates using a combination of preoperative mri, special instrumentation and intra-operative frozen sections [abstract]. *Eur Urol.* 2010; 2(suppl):226.
  19. Lavery HJ, Nabizada-Pace F, Carlucci JR y cols. Nerve-sparing robotic prostatectomy in preoperatively high-risk patients is safe and efficacious. *Urol Oncol.* 2010.
  20. Hsu CY, Joniau S, Oyen R y cols. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol.* 2007; 51:121-9.
  21. Kane C, Presti Jr JC, Amling CL y cols. Changing nature of high-risk patients undergoing radical prostatectomy. *J Urol.* 2007; 177:113-7.
  22. Carcenac A, Arroua F, Gaudart J y cols. Carcinologic outcomes after radical prostatectomy in 81 high-risk patients. *Prog Urol.* 2010; 20(5):356-63.
  23. Koupparis AJ, Grummet JP, Hurtado-Coll A y cols. Radical prostatectomy for high-risk clinically localized prostate cancer: a prospective single institution series *Can Urol Assoc J.* 2011; 1:1-6.
  24. Masson-Lecomte A, Hupertan V, Comperat E y cols. Pathological findings and oncological control afforded by radical prostatectomy in men with high-risk prostate cancer: a single-centre study. *World J Urol.* 2010 Nov 12.
  25. Loeb S, Schaeffer EM, Trock BJ y cols. What are the outcomes of radical prostatectomy for high-risk prostate cancer? *Urology.* 2010; 76(3):710-4.
  26. Ku JH, Jeong CW, Park YH y cols. Biochemical recurrence after radical prostatectomy with or without pelvic lymphadenectomy in Korean men with high-risk prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2011; 41(5):656-62.
  27. Gontero P, Marchioro G, Pisani R y cols. Is radical prostatectomy feasible in all cases of locally advanced non-bone metastatic prostate cancer? Results of a single-institution study. *Eur Urol.* 2007; 51:922-929.
  28. Schroder FH, Kurth KH, Fossa SD y cols. Early versus delayed endocrine treatment of pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumor: results of European organization for the research and treatment of cancer 30846 — a phase III study. *J Urol.* 2004; 172:923.
  29. Boorjian SA, Karnes RJ, Viterbo R y cols. Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer. *Cancer* 2011; 117(13):2883-91.