

FACTORES PREDICTIVOS DE ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA TRATADOS CON HORMONOTERAPIA NEOADYUVANTE Y PROSTATECTOMÍA RADICAL

J.A. LORENTE GARIN, O. ARANGO TORO, O. BIELSA GALI,
R. CORTADELLAS ANGEL, A. GELABERT-MAS

Servicio y Cátedra de Urología. Hospital del Mar. UAB. Barcelona.

PALABRAS CLAVE:

Cáncer de próstata. Neoadyuvancia. Factores predictivos. Estadio patológico.

KEY WORDS:

Prostate cancer. Neoadjuvant therapy. Predictive factor. Pathological stage.

Actas Urol Esp. 24 (5): 393-399, 2000

RESUMEN

OBJETIVO: Analizar los factores predictivos de la enfermedad localmente avanzada (márgenes positivos y afectación seminal) en pacientes con cáncer de próstata tratados con hormonoterapia neoadyuvante y prostatectomía radical.

PACIENTES Y MÉTODO: Se evalúan 78 pacientes tratados con bloqueo completo neoadyuvante y cirugía radical desde 1995 hasta 1998. Se analizan la edad, el PSA inicial, el volumen prostático determinado mediante ecografía transrectal y/o resonancia magnética, el estadio clínico, el grado de Gleason, el tiempo de bloqueo, el estadio patológico y el volumen tumoral.

RESULTADOS: El 34,6% de los pacientes (27/78) presentaron márgenes positivos o afectación seminal (Odds: 0,53). No existieron diferencias significativas en la edad, el PSA inicial, el volumen prostático, el tiempo de bloqueo ni el grado de Gleason entre los pacientes con tumor órgano-confinado o localmente avanzado. Si existieron diferencias en el volumen tumoral ($p = 0,0001$). No obstante, el volumen tumoral no fue diferente en los pacientes con enfermedad palpable o no palpable ($p = 0,5334$). La eficacia para predecir los hallazgos patológicos adversos fue representada mediante curvas ROC (PSA: 0,628, estadio clínico: 0,612 y Gleason: 0,545). Se crearon tablas predictivas de la afectación extraprostática con diversos niveles de corte de PSA, estadio clínico y grado de Gleason. En el modelo de regresión logística ninguna de las variables analizadas demostró poder predecir de manera independiente la existencia de los márgenes positivos.

CONCLUSIÓN: Las actuales variables clínicas no permiten predecir de manera fidedigna la existencia de enfermedad localmente avanzada en los pacientes tratados con neoadyuvancia. Esta se asocia, no obstante, a volúmenes tumorales grandes. La probabilidad de márgenes positivos o afectación seminal aumenta con la concentración de PSA y con el grado de Gleason.

ABSTRACT

AIM: To analyze the predictors of local adverse pathological findings (positive surgical margins and seminal involvement) in prostate cancer patients treated with neoadjuvant hormone therapy and radical prostatectomy.

PATIENTS AND METHODS: We studied seventy-eight patients treated with neoadjuvant androgen blockade prior to radical prostatectomy between 1995 and 1998. Age, PSA, prostate volume determined by transrectal ultrasound and/or magnetic resonance imaging, clinical stage, Gleason score, duration of blockade, pathological stage and tumoral volume were analyzed.

RESULTS: 34.6% of patients (27/78) had adverse pathology (odds: 0.53). No significant differences were found in age, PSA, prostate volume, duration of blockade and Gleason score between organ-confined and locally advanced patients. Differences were found in tumor volume ($p = 0.0001$) but this was not different in order to positive or negative digital rectal examination ($p = 0.5334$). The efficacy for predicting pathological adverse findings was represented by ROC curves (PSA: 0.628, clinical stage: 0.612 and Gleason score: 0.545). Predictive table of extracapsular disease for different PSA levels, clinical stage and Gleason score were developed. No variable predicted positive margins in logistic regression model.

CONCLUSIONS: Clinical variables do not predict locally advanced disease in prostate cancer patients treated with neoadjuvant androgen blockade. This is associated with higher tumor volumes. The probability of positive margins or seminal involvement increases with PSA level and Gleason score.

La determinación de la concentración sérica de PSA en asociación al tacto rectal es considerado en la actualidad el estudio de elección en el diagnóstico precoz del cáncer de próstata¹. Esta práctica ha permitido que un creciente número de pacientes sean diagnosticados en estadios clínicamente localizados. De esta manera, y dado que la prostatectomía radical es considerado el tratamiento más adecuado en el cáncer localizado, se ha incrementado el número de cirugías con intención curativa. La discordancia entre la valoración clínica y los hallazgos patológicos pone de manifiesto, sin embargo, que la proporción de carcinomas potencialmente curados sólo con cirugía oscila entre el 40 y 70%, adquiriendo el problema del infraestadiaje en el cáncer de próstata personalidad propia². Con la intención de reducir el porcentaje de márgenes quirúrgicos positivos y la extensión extracapsular, se ha propuesto la hormonoterapia neoadyuvante previa a la prostatectomía radical³, especialmente en estadios clínicos T2. Al no haberse demostrado, hasta el momento, beneficios ni en la reducción de estos márgenes ni en la supervivencia libre de enfermedad, es controvertida la utilidad de esta modalidad de tratamiento neoadyuvante.

Dada la limitación, como método predictivo del estadio patológico, del estadio clínico, suma de Gleason y concentración sérica de PSA, Partin et al. propusieron su análisis combinado⁴. En este concepto se fundamenta la mayoría de curvas de probabilidad, nomogramas y *Neural Network* actuales. Sin embargo, existen pocas referencias en la literatura sobre esta aplicación en series de pacientes sometidos a neoadyuvancia con resultados no concluyentes⁵⁻⁷.

En este artículo se analiza la relación entre los parámetros clínicos clásicos y el estadio patológico y se estudian los factores predictivos de enfermedad localmente avanzada en una serie de pacientes con cáncer de próstata sometidos a neoadyuvancia y prostatectomía radical.

PACIENTES Y MÉTODOS

Entre enero de 1995 y diciembre de 1998 se trataron 78 pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado (\leq T2c) mediante un protocolo de bloqueo hormonal completo neoadyuvante y prostatectomía radical.

El PSA se determinó mediante radioinmunoensayo de doble anticuerpo monoclonal (IRMA, Tandem PSA Hybritech, Bélgica) con límite inferior de sensibilidad 0,1 ng/ml⁸. El estadiaje clínico y la volumetría prostática fueron realizados mediante tacto rectal, ecografía transrectal, tomografía axial computadorizada y/o resonancia magnética. En todos los casos se instauró bloqueo hormonal completo neoadyuvante con análogos de la LHRH y antiandrógenos y fueron sometidos a prostatectomía radical retropúbica previa linfadenectomía obturatriz peroperatoria negativa. La pieza postoperatoria fue revisada por un mismo patólogo previa fijación y marcado de los márgenes con tinta china. Las secciones fueron realizadas cada 3 mm desde el ápex hasta la base⁹. El ápex prostático y el cuello vesical fueron minuciosamente estudiados en busca de afectación con secciones perpendiculares al plano transversal. Los tumores fueron clasificados como localizados si no presentaban tumor objetivable o éste estaba confinado a la pieza. La presencia de grupos celulares en la cápsula siempre que no alcanzaran la grasa periprostática fue clasificada dentro de este grupo. Los tumores fueron clasificados como localmente avanzados si presentaban tumor en los márgenes de resección o invasión de la vesícula seminal.

La edad mediana fue 67,5 años (54,0-77,0), la concentración mediana de PSA 13,0 ng/ml (1,1-103,0) y el volumen prostático mediano 39,0 cc (11,5-123,0). El diagnóstico fue realizado en el curso de un estudio por síntomas de prostatismo en 55 pacientes (70,5%), siendo el resto diagnosticado dentro de un programa de *screening* oportunístico. El estadio clínico fue 38 T1b-c N0 M0 y 40 T2a-c N0 M0 (TNM 1992). La suma de Gleason correspondiente a las biopsias prostáticas osciló entre 2 y 4 en 21 pacientes, entre 5 y 7 en 52 y entre 8 y 10 en 5. Todos fueron sometidos a tratamiento neoadyuvante durante un tiempo mediano de 4 meses (1-18). El examen patológico reveló que 5 pacientes (6,4%) no presentaron tumor identificable en la pieza (No tm), 40 (51,3%) presentaron tumor órgano-confinado (OC), 6 (7,7%) afectación capsular pero con márgenes quirúrgicos negativos (PC), 16 (20,5%) márgenes positivos (M+) y 11 (14,1%) invasión de vesículas seminales (VVSS+). En conjunto se estimó que en 51 pacien-

tes (65,4%) la enfermedad estaba localizada mientras que en 27 (34,6%) localmente avanzada. Finalmente, el volumen tumoral mediano fue 0,6 cc (0-26,5). Las características de estos pacientes se resumen en la Tabla I.

Para analizar la relación de las variables clínicas con la extensión patológica se utilizaron las pruebas de χ^2 y U de Mann Whitney. Se planteó un modelo de regresión logística para analizar la capacidad predictiva de la afectación extraprostática y se estudió la eficacia en la predicción mediante curvas de rendimiento diagnóstico. Finalmente se creó una tabla predictiva de enfermedad localmente avanzada en función de la concentración de PSA, estadio clínico y grado de Gleason. Los cálculos estadísticos se realizaron mediante el programa SPSS 6,0¹⁰.

TABLA I
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

Nº de pacientes	78
Edad (mediana años \pm RSI)	67,5 \pm 6,2
PSA total (mediana ng/ml \pm RSI)	13,0 \pm 12,7
Volumen prostático (mediana cc \pm RSI)	39,0 \pm 20,5
Diagnóstico	
Screening	23 (29,5%)
Prostatismo	55 (70,5%)
Tacto rectal	
Normal	38 (48,7%)
Patológico	40 (51,3%)
Estadio clínico	
T1b	4 (5,1%)
T1c	34 (43,6%)
T2a-c	40 (51,3%)
Suma de Gleason en biopsia	
2-4	21 (26,8%)
5-7	52 (66,6%)
8-10	5 (6,4%)
Bloqueo hormonal (mediana meses \pm RSI)	4,0 \pm 2,0
Estadio patológico	
No tm	5 (6,4%)
OC	40 (51,3%)
PC	6 (7,7%)
M+	16 (20,5%)
VVSS+	11 (14,1%)
Localizado (No tm&OC&PC)	51 (65,4%)
Localmente avanzado (M+&VVSS+)	27 (34,6%)
Volumen tumoral (mediana cc \pm RSI)	0,6 \pm 1,9

RSI: Rango semi-intercuartil

RESULTADOS

Fueron analizados 78 pacientes sin ninguna violación del protocolo de tratamiento. La relación entre la concentración de PSA, grado de Gleason y estadio clínico con el estadio patológico se resume en la Tabla II. En el análisis de la edad, concentración de PSA, volumen prostático, densidad de PSA (DPSA), grado de Gleason y tiempo de bloqueo con relación a la extensión patológica se pudo comprobar que ninguna de estas variables presentó diferencias significativas en función de que el cáncer estuviera o no localizado. Sin embargo, el volumen tumoral fue la única variable analizada que mostró diferencias presentando los pacientes con cáncer localmente avanzado volúmenes significativamente mayores (0,4 cc vs 2,0 cc, $p < 0,00001$) (Tabla III).

TABLA II
RELACIÓN DEL PSA, GRADO Y ESTADIO CLÍNICO CON EL ESTADIO PATOLÓGICO

	No tm	OC	PC	M+	VVSS+
PSA < 10	4	21	1	6	1
PSA \geq 10	1	19	5	10	10
Gleason					
2-4	1	13	2	3	2
5-7	4	25	3	12	8
8-10	0	2	1	1	1
Estadio clínico					
T1b	0	2	0	2	0
T1c	2	22	2	6	2
T2a	2	7	3	3	3
T2b	1	6	1	4	4
T2c	0	3	0	1	2

TABLA III
ANÁLISIS DE VARIABLES CLÍNICAS CON RELACIÓN A LA EXTENSIÓN PATOLÓGICA

	Localizado	L. avanzado	p
Edad	67,0 \pm 6,0	68,0 \pm 7,0	0,98
PSA	11,1 \pm 9,8	14,7 \pm 18,2	0,06
Volumen prostático	40,0 \pm 23,7	35,0 \pm 17,9	0,46
DPSA	0,3 \pm 0,3	0,5 \pm 0,8	0,06
Gleason			
2-4	16/51 (31,4%)	5/27 (18,5%)	0,36
5-7	32/51 (62,8%)	20/27 (74,1%)	
8-10	3/51 (5,8%)	2/27 (7,4%)	
BAC	4,0 \pm 2,7	4,0 \pm 3,0	0,93
Volumen tumoral	0,4 \pm 1,1	2,0 \pm 8,9	0,00001

Valores expresados en mediana \pm RSI y proporciones

Con el objetivo de evaluar que factores podrían ser predictores independientes de los márgenes positivos y/o invasión seminal se realizó un análisis de regresión logística en cuyo modelo se incluyeron las variables clínica de presentación, estadio clínico, grado de Gleason, PSA y volumen prostático (Tabla IV). En este análisis se observó que ninguna de estas variables permitió predecir la enfermedad localmente avanzada tanto si se analizaban modelos en los que se introducían las variables hacia delante como hacia atrás (*Forward stepwise* o *Backward*). Las sensibilidades y especificidades de PSA, estadio clínico y grado histológico se representaron en una curva de rendimiento diagnóstico o curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*) y el valor predictivo se estimó a partir de la respectiva área bajo la curva (Fig. 1). Para comparar la eficacia se contrastaron las áreas bajo las respectivas curvas aplicando el método de Hanley y McNeil. Las áreas bajo las curvas correspondientes a las predicciones efectuadas por el modelo para PSA fue de 0,6280 (s.e. = 0,0407), para el estadio clínico de 0,6120 (s.e. = 0,0506) y para el grado de Gleason de 0,5853 (s.e. = 0,0432). Las diferencias entre las áreas correspondientes a los diferentes modelos no fueron significativas (PSA vs estadio clínico, $p = 0,2779$; PSA vs Gleason, $p = 0,4904$; estadio clínico vs Gleason, $p = 0,2754$).

Finalmente, se obtuvo la probabilidad condicionada de presentar márgenes positivos o afectación seminal en función de la concentración de PSA, estadio clínico y grado de Gleason, representada en forma de tabla predictiva de enfermedad localmente avanzada. Del análisis de estos

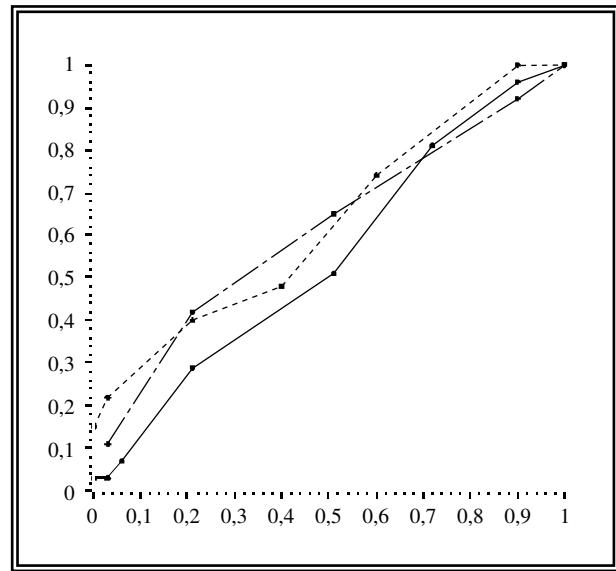


FIGURA 1. Curva ROC para PSA (línea de puntos), estadio clínico (línea de puntos alternos) y grado de Gleason (línea continua). La eficacia se ha estimado a partir del área bajo las curvas.

resultados se pudo comprobar que la probabilidad de afectación extracapsular aumentó a mayor grado de Gleason, concentración de PSA o estadio clínico, no encontrando ningún paciente con enfermedad localizada con grado de Gleason ≥ 8 y PSA ≥ 20 o tumor palpable (Tabla V).

DISCUSIÓN

La incidencia de márgenes quirúrgicos positivos tras prostatectomía radical varía entre el 16 y 44% en función de las series analizadas¹¹. En un intento de reducir el porcentaje de márgenes quirúrgicos positivos y la extensión extracapsular

TABLA IV

ANÁLISIS DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE M+ Y VVSS+ MEDIANTE UN MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

	B	Exp (B)	Wald	p
Clínica	-0,169	0,844	0,070	0,790
Estadio clínico	-1,272	0,280	3,853	0,426
Gleason	0,091	1,096	0,175	0,675
PSA	0,033	1,034	3,222	0,072
Volumen prostático	-0,012	0,987	0,803	0,370

TABLA V

TABLA PREDICTIVA DE ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA

	Gleason		
	2-4	5-7	8-10
PSA			
≥ 4	39,2	44,9	51
≥ 10	45,5	50,5	67,1
≥ 20	58,3	68,8	100
T1c	37,2	41,7	50,5
T2a	44	55,7	100
T2b	52,8	64,9	100

Valores expresados en porcentajes

ha sido propuesto el empleo del tratamiento hormonal previo a la cirugía, especialmente en estadios clínicos T2. Diversos estudios randomizados han demostrado una reducción significativa en el número de estos márgenes tras 3 meses de hormonoterapia neoadyuvante¹²⁻¹⁴. Sin embargo, no ha sido demostrado hasta la fecha beneficio alguno en el intervalo libre de enfermedad. Además, el estado de los márgenes depende de un número de factores, incluidos la técnica quirúrgica y el procesamiento de la pieza así como de diferentes parámetros preoperatorios. Nuestro estudio analiza un grupo limitado de pacientes pero uniforme al tratarse de una serie homogénea tratados mediante un protocolo de neoadyuvancia y experiencia de una única institución. Hasta la fecha existen pocas referencias en la literatura acerca del análisis de factores predictivos de los hallazgos patológicos en series de neoadyuvancia⁵⁻⁷.

En nuestro estudio, el porcentaje de enfermedad localmente avanzada fue del 34,6%, semejante a las series de neoadyuvancia revisadas (4-40%)¹⁵. No obstante, existe una importante variabilidad tanto en el tipo como en la duración de los distintos protocolos de neoadyuvancia. Kava et al.¹⁶ en un estudio de 74 pacientes sometidos a 3 meses de tratamiento con bloqueo hormonal completo previo a la cirugía encuentran 16% de márgenes positivos. Wood et al.¹⁷ en otro estudio semejante con 99 pacientes obtienen 23% de afectación extracapsular. En nuestro medio, Villavicencio et al.¹⁸ encuentran en 80 pacientes T1-T3 63,7% de afectación extracapsular si bien incluyen 35 pacientes con estadio clínico T3. Excluyendo éstos obtendrían 46% de márgenes afectados o invasión seminal.

El tratamiento hormonal produce un espectro de cambios atróficos bien definidos en la glándula como fenómenos de vacuolización, condensación nuclear e hipertrofia de la capa basal. Asimismo, puede reducir el tamaño de los focos tumorales y en ocasiones dificultar de manera importante la identificación de los mismos consiguiendo la desaparición del tumor de la pieza (*vanishing tumor phenomenon*). Este hecho ha sido comunicado en la literatura en proporción variable y no se ha relacionado con una mejor evolución¹⁹. En nuestra experiencia no encontramos tumor (T0) en 5 casos (6,4%), presentando dos

pacientes durante el seguimiento, a los 28 y 33 meses progresión biológica. No se ha encontrado relación con la duración del bloqueo aunque Gleave et al.²⁰ tras 8 meses de neoadyuvancia encuentran un porcentaje de 9%.

Katz et al.²¹ han definido el concepto de fallo quirúrgico potencial como la presencia de márgenes quirúrgicos positivos, invasión de vesículas seminales o de ganglios linfáticos, para diferenciarlo de aquellos casos en los que el tumor es órgano-confinado. En esta definición no se incluye en el grupo de patología desfavorable a los pacientes con afectación capsular pero con márgenes negativos por lo que nosotros interpretamos estos casos, cuando fue posible su identificación, dentro del grupo de carcinomas localizados. La experiencia del patólogo es un aspecto importante para la correcta clasificación de las piezas sometidas a neoadyuvancia. El tratamiento puede producir alteraciones histológicas que dificultan la identificación de grupos celulares residuales en los márgenes de la pieza, requiriendo en ocasiones técnicas de inmunohistoquímica. Este aspecto ha sido postulado para justificar en parte el mayor porcentaje de tumores órgano-confinados comunicados en las series de neoadyuvancia. Debido a esta dificultad, pocas series incluyen la perforación capsular dentro de su clasificación patológica. En este estudio se pudieron identificar 6 pacientes (7,7%) con penetración capsular microscópica pero con márgenes negativos. Wood et al.¹⁷ en 99 pacientes identificaron 13 casos de penetración capsular aislada. Este subgrupo parece presentar una evolución más favorable que si hubieran presentado márgenes positivos.

Grandes series de pacientes con cáncer clínicamente localizado han demostrado que los más importantes factores predictivos de extensión extracapsular son la concentración sérica de PSA, la suma de Gleason de la biopsia y el estadio clínico. El PSA se ha relacionado con el volumen tumoral y este a su vez ha demostrado correlacionarse con los márgenes positivos y la penetración capsular²². En nuestra experiencia la única variable que presentó diferencias estadísticamente significativas fue el volumen tumoral, presentando los pacientes con cáncer localmente avanzado volúmenes significativamente mayores (0,4 cc vs 2,0 cc, $p < 0,00001$). Analizando los parámetros

preoperatorios antes mencionados no encontramos ningún paciente con tumor órgano-confinado que presentara grado de Gleason ≥ 8 y PSA ≥ 20 o tumor palpable. Pudimos comprobar asimismo que la probabilidad de afectación extracapsular aumentó a mayor grado de Gleason, concentración de PSA o estadio clínico.

En nuestro modelo de regresión logística ninguna variable fue capaz de predecir de manera independiente y significativa la extensión extraprostática del tumor si bien la concentración de PSA mostró una tendencia a la significación ($p = 0,072$). Muy pocos estudios en series de neoadyuvancia analizan factores predictivos mediante estos modelos. Rabbani et al.⁵ con una serie de 101 pacientes sometidos a neoadyuvancia desarrollaron un modelo de regresión logística para la predicción del espécimen órgano-confinado, encontrando que el grado de Gleason, la densidad de PSA y el estadio clínico se comportaron como variables predictivas significativas. Con anterioridad estos mismos autores comunicaron un modelo en el que tan sólo el lnPSA se comportó como variable predictiva significativa²³. A pesar del menor número de pacientes reclutados en los protocolos de neoadyuvancia, recomiendan la creación de nomogramas y tablas predictivas para la identificación de los pacientes con riesgo de afectación extracapsular. Sin embargo, se ha de asumir las limitaciones estadísticas de las curvas y nomogramas así creados. Asimismo, justifican la diferencia de sus resultados con otras series previas⁶⁻⁷ en la falta de randomización y de grupos control sometidos a prostatectomía radical sin neoadyuvancia.

La interpretación de los resultados observados en estas series debería ser cuidadosa ya que no existe homogeneidad en la variable a predecir: márgenes positivos, tumor no confinado, enfermedad localmente avanzada o fallo quirúrgico potencial. Además, los esquemas y duración de la neoadyuvancia no son homogéneos y las series más numerosas proceden de estudios multiinstitucionales aumentando la variabilidad. En conclusión, ninguna de las variables analizadas ha permitido predecir, en este primer análisis, de manera significativa e independiente la presencia de afectación extracapsular en los pacientes sometidos a bloqueo hormonal previo a la prostatectomía radical por carcinoma clínicamente localizado.

REFERENCIAS

- PARTIN AW, OESTERLING JE: The clinical usefulness of prostate specific antigen: Update. *J Urol* 1994; **143**: 1.358-1.364.
- EPSTEIN JI, PIZOV G, WALSH PC: Correlation of pathologic findings progression after radical prostatectomy. *Cancer* 1993; **71**: 3.582-3.593.
- SCHULMAN CC, WILDCHUTZ T, ZLOTTA AR: Neoadjuvant hormonal treatment prior to radical prostatectomy: facts and open questions. *Eur Urol* 1997; **32**: 41-47.
- PARTIN AW, YOO J, CARTER HB, PEARSON D, CHAN DW, EPSTEIN JI, WALSH PC: The use of prostatic specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993; **150**: 110-114.
- RABBANI F, GOLDENBERG SL, KLOTZ LH: Predictors of pathological stage before neoadjuvant androgen withdrawal therapy and radical prostatectomy. *J Urol* 1998; **159**: 925-928.
- OPTENBERG S, THOMPSON IM, FRIEDRICH PA, MOUL J, KLEIN E, CRAWFORD ED: Development of a model for the prediction of extraprostatic disease in carcinoma of the prostate: highest risk in the hispanic male-no impact of neoadjuvant hormonal therapy. *J Urol* 1997; **157**: 297A, abstract 1.158.
- SOLOWAY MS, SHARIFI R, WAJSMAN Z, MCLEOD D, WOOD DP, PURAS-BAEZ A: Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 prostate cancer. *J Urol* 1995; **154**: 424-432.
- TANDEM-R: PSA immunoradiometric assay for the quantitative measurement of prostate specific antigen in serum. Hybritech Europe, Liege, Belgium, 1994
- GOLDSTEIN NS, BEGIN LR, GRODY WW, NOVAK JM, QIAN J, BOSTWICK DG: Minimal or no cancer in radical prostatectomy specimens. Report of 13 cases of the vanishing cancer phenomenon. *Am J Surg Pathol* 1995; **19**: 1.002-1.010.
- SPSS for Windows. Base system user's guide release 6.0. Chicago. SPSS inc. 1993.
- EPSTEIN JI: Incidence and significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *Urol Clin North Am* 1996; **23**: 651-663.
- FAIR WR, APRIKIAN AG, COHEN D, SOGANI P, REUTER V: Use of neoadjuvant androgen deprivation therapy in clinically localized prostate cancer. *Clin Invest Med* 1993; **16**: 516-522.
- LABRIE F, CUSAN L, GÓMEZ JL et al: Neoadjuvant hormonal therapy: The Canadian experience. *Urology* 1997; **49**: 56-64.
- FAIR WR, COOKSON MS, STROUMBAKIS N et al: The indications, rationale and results of neoadjuvant androgen deprivation in the treatment of prostatic cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center results. *Urology* 1997; **49**: 46-55.
- GOLDENBERG SL, KLOTZ LH, JEWETT MAS et al: Randomized, controlled study of neoadjuvant reversible androgen withdrawal therapy for prostate cancer. *J Urol* 1996; **156**: 873-877.

16. KAVA BR, STROUMBAKIS N, DALBAGNI G et al: Prospective randomized clinical trial comparing primary therapy with Zoladex plus flutamide and radical prostatectomy versus radical prostatectomy alone in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1997; **157**: 257A, abstract 990.
17. WOOD D, SAKR WA, GRIGNON DJ et al: "Down Staging" with neoadjuvant hormonotherapy treatment: the more organ confined prostate cancer does not translate into lower PSA failure. *J Urol* 1997; **157**: 393A, abstract 1.519.
18. VILLAVICENCIO H, CHECHILE G, SALINAS D, MUÑOZ J, SORRACA J: Factores pronósticos en pacientes con cáncer de próstata tratados con homonoterapia neoadyuvante y prostatectomía radical. *Arch Esp Urol* 1996; **49**: 797-806.
19. DIGIUSEPPE JA, SAUVAGEOT J, EPSTEIN JI: Increasing incidence of minimal residual cancer in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 1997; **21**(2): 174-178.
20. GLEAVE ME, GOLDENBERG SL, JONES F, BRUCHOWSKY N, SULLIVAN LD: Biochemical and pathological effects of 8 months of neoadjuvant androgen withdrawal therapy before radical prostatectomy in patients with clinically confined prostate cancer. *J Urol* 1996; **155**: 213-217.
21. KATZAE, DE VRIES GM, BENSON MC et al: The role of the reverse transcriptase polymerase chain reaction assay for prostate specific antigen in the selection of patients for radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 1996; **23**: 541-549.
22. STAMEY TA, VILLERS AA, MCNEAL JE, LINK PC, FREIHA FS: Positive surgical margins at radical prostatectomy: importance of the apical dissection. *J Urol* 1990; **143**: 1.166-1.172.
23. RABBANI F, SULLIVAN LD, GOLDENBERG SL, STOTHERS L: Neoadjuvant androgen deprivation therapy before radical prostatectomy: who is unlikely to benefit?. *Br J Urol* 1997; **79**: 221-225.

Dr. J.A. Lorente Garín
Servicio de Urología
Hospital del Mar
Passeig Marítim, 25-29
08003 Barcelona

(Trabajo recibido el 20 Julio de 1999)