

# CÁNCER DE PRÓSTATA ESTADIO pT3 TRAS PROSTATECTOMÍA RADICAL. RESULTADOS EN PROGRESIÓN Y SUPERVIVENCIA

P. GIL MARTÍNEZ, M.J. GIL SANZ, C. ALLEPUZ LOSA, A. BORQUE FERNANDO, P. VALDIVIA NAVARRO, L.A. RIOJA SANZ

*Servicio de Urología. Hospital "Miguel Servet". Zaragoza.*

## **PALABRAS CLAVE:**

Prostatectomía radical. pT3. Progresión.

## **KEY WORDS:**

Radical prostatectomy. pT3. Progression.

Actas Urol Esp. 24 (5): 400-405, 2000

## **RESUMEN**

**OBJETIVOS:** Analizar los datos de progresión y supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata estadio patológico pT3.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** De las 372 prostatectomías radicales realizadas en nuestro Centro hasta noviembre de 1998, encontramos 74 pT3N0 (19,8%), 43 pT3a y 31 pT3b (TNM 97).

**RESULTADOS:** Observamos hasta el final del seguimiento progresión biológica en 24 pacientes (32%), 8 en los pT3a, y 16 en los pT3b. En 10 de ellos la progresión fue clínica (local o a distancia). Respecto a los datos de supervivencia libre de progresión biológica, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes pT3a y pT3b ( $p < 0,0001$ ). En los pT3a, no hubo diferencias entre los pacientes con PSA preoperatorio menor y mayor de 20 ng/ml ( $p = 0,415$ ), y diferencias "marginales" según Gleason patológico de 7 o mayor respecto a menor de 7 ( $p = 0,048$ ), diferencias que desaparecieron al combinar PSA mayor y menor de 20, con Gleason patológico mayor y menor de 6 ( $p = 0,195$ ).

**CONCLUSIONES:** Creemos apropiado administrar adyuvancia hormonal precoz en los pacientes pT3b, y en los pT3a, debe considerarse la posibilidad de administrar adyuvancia al aparecer progresión biológica, especialmente ante factores pronósticos desfavorables de Gleason patológico y PSA preoperatorio.

## **ABSTRACT**

**PURPOSE:** To analyse progression and survival after radical prostatectomy in patients with stage pT3 carcinoma of the prostate.

**MATERIAL AND METHODS:** Between 1986 and November 1998, we performed 372 radical prostatectomies, 74 of which were pT3N0 (19,8%), 43 pT3a and 31 pT3b (TNM 97).

**RESULTS:** In patients with pathological stage pT3, we found any progression in 24 patients (32%), 8 in pT3a, and 16 in pT3b. In 10 of 24 pT3, there was local relapse or distant metastases. About the freedom from biochemical relapse survival rate, we found statistically differences between pT3a and pT3b ( $p < 0,0001$ ). In pT3a patients, we found no differences between PSA levels  $> 20$  ng/ml, versus  $< 20$  ( $p = 0,415$ ), and statistically differences between pathological Gleason 6 or greater, versus  $< 6$  ( $p = 0,048$ ). However, we found no differences when we used both criteria (PSA and Gleason) ( $p = 0,195$ ).

**CONCLUSIONS:** We support for early adjuvant hormonal therapy in pT3b patients. In pT3a, the hormoneotherapy may be used if appears biochemical failure, specially with adverse prognostic factors (PSA and Gleason).

La prostatectomía radical (PR) es el tratamiento habitual del cáncer de próstata (Ca. P.) clínicamente localizado. Tras ella, la extensión tumoral más allá de la cápsula prostática (estadio pT3<sup>1</sup>), aparece entre 33-57% de los casos<sup>2,3</sup>. La enfermedad extraprostática pT3, especialmente si coexiste con márgenes quirúrgicos positivos, se asocia con un riesgo elevado de progresión tumoral, considerándose un hallazgo de pronóstico adverso<sup>4</sup>.

El objetivo de este trabajo es analizar nuestra experiencia con el cáncer de próstata estadio pT3 tras prostatectomía radical, así como qué casos necesitarían tratamiento adyuvante en base a los datos de progresión y supervivencia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Desde junio de 1986 hasta noviembre de 1998 hemos realizado 372 prostatectomías radicales de intención curativa por cáncer de próstata estadios clínicos T1-T3. De ellas, 74 (19,8%) presentaron un estadio patológico pT3N0. Los candidatos a cirugía radical prostática cumplieron habitualmente una serie de criterios, como baja comorbilidad, una experiencia de vida de 10 años o mayor y confirmación histopatológica de cáncer de próstata, diagnosticados en su mayoría mediante biopsia ecodirigida transperineal, dentro de un programa de diagnóstico precoz<sup>5</sup>. Los estadios clínicos fueron en todos los casos, salvo en 12, intracapsulares T1-2. En los 12 casos con estadio clínico T3 se realizó previamente biopsia de vesículas seminales y linfadenectomía laparoscópica, ésta última negativa en todos los casos. La biopsia de vesículas seminales la realizamos actualmente ante un Gleason de la biopsia de 7 o mayor, un PSA sérico mayor de 20 ng/ml, o ante sospecha de enfermedad T3 en el tacto rectal<sup>6</sup>. La linfadenectomía laparoscópica la realizamos si además de las circunstancias anteriores, existe un PSA sérico mayor de 40 ng/ml<sup>7</sup>. El infraestadiaje global fue del 39,1%.

En el seguimiento, consideramos progresión biológica ante dos determinaciones consecutivas de PSA sérico (Hybritech®) mayores de 0,4 ng/ml.

Las características clínico-patológicas de los pacientes están detalladas en la Tabla I. De los 74 pT3N0, 43 (58,1%) fueron pT3a, y 31 (41,9%) pT3b. La edad media fue de 65 años (máxima de 76). La mediana del seguimiento fue de 28,7 meses (máxi-

mo: 104,5 meses). Respecto a los estadios clínicos pre-prostatectomía radical, 66 pacientes (89,1%) fueron infraestadiados (cT1-2), y 8 (10,8%) fueron estadiados correctamente como estadios clínicos cT3. Las medianas del PSA preoperatorio y del volumen tumoral fueron de 15,1 ng/ml (mínimo 2,2 - máximo 74,5 ng/ml), y de 2,95 cc. (mínimo 0,34 - máximo 17 cc) respectivamente. 36 pacientes (48,6%) presentaron un carcinoma de próstata con un grado de Gleason patológico de 2 a 6, y 38 (51,4%) 7 o mayor. Aparecieron márgenes quirúrgicos positivos en un 56,7% (42) de los pacientes.

El estudio estadístico se realizó mediante tests paramétricos cuando la variable estudiada presentó distribución normal (demostrado mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov), y tests no paramétricos en el caso contrario. Los cálculos de supervivencia se realizaron mediante el método de Kaplan-Meier, y la comparación de distintas curvas entre sí mediante el método "log-rank".

## RESULTADOS

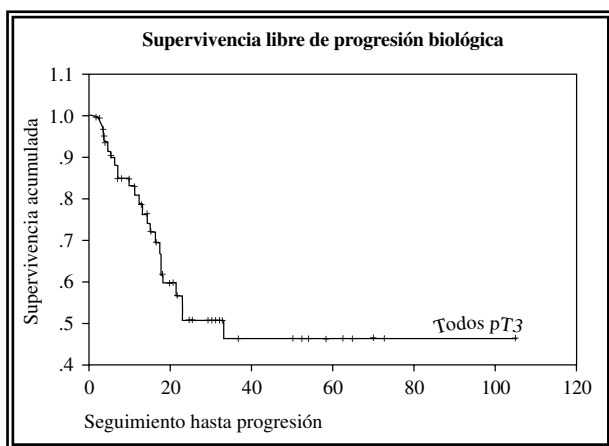
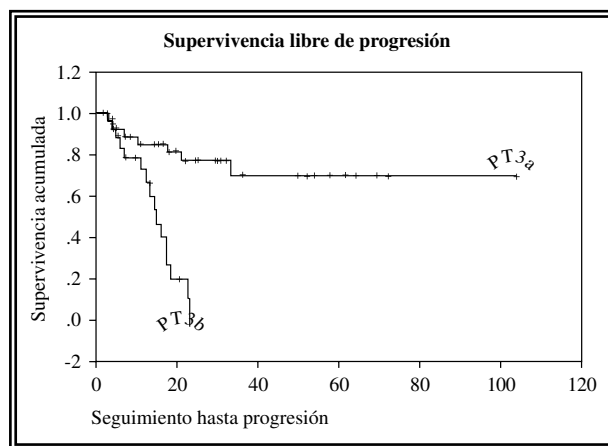
No observamos diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes pT3a y pT3b respecto al grado de diferenciación tumoral (Gleason patológico), ni al porcentaje de márgenes quirúrgicos positivos. Sí respecto a la cifra de PSA preoperatorio y al volumen tumoral patológico (Tabla I).

Globalmente, en todos los pT3, ha aparecido progresión biológica a lo largo del seguimiento en 24 pacientes (32,4%). De ellos, han experimentado progresión clínica (local o a distancia) en 10 (41,7%): 5 sólo local, 3 sólo metástasis a distancia, y en 2 ambas condiciones. La media del intervalo libre de progresión biológica fue de 56 meses en los 74 pT3 (78,4 en los pT3a, y 14,4 en los pT3b). La supervivencia libre de progresión biológica, globalmente fue del 80% al final del 1<sup>er</sup> año, y del 46% al final del 3<sup>er</sup> (Fig. 1). Por estadios patológicos, existieron importantes diferencias en la supervivencia libre de progresión ( $p < 0,0001$ ) (Fig. 2). La supervivencia cáncer-específica global fue 98% al final del 1<sup>er</sup> año, y 87% al final del 3<sup>er</sup> (Fig. 3), sin existir diferencias según estadios patológicos (Fig. 4) ( $p = 0,4606$ ). La existencia de márgenes quirúrgicos positivos no se tradujo en una supervivencia libre de progresión disminuida, ni globalmente en todos los pT3 ( $p = 0,337$ ), ni por separado en los pT3a ( $p = 0,405$ ) ni en los pT3b ( $p = 0,671$ ).

**TABLA I**

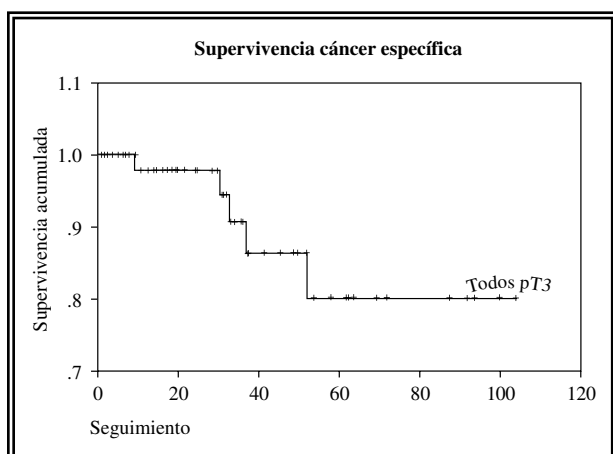
## CARACTERÍSTICAS CLINICO-PATOLÓGICAS DE LOS 74 PACIENTES pT3N0

	Todos los pT3	pT3a	pT3b	Significación
Nº de pacientes	74	43 (58%)	31 (42%)	
Edad media	65,6 años	65,9	65,2	
PSA pre-cirugía	15,1 ng/ml	11 ng/ml	19,6 ng/ml	p = 0,004 (U-Mann Whitney)
Gleason patológico 2-6 7-10	36 (48,6%) 38 (51,4%)	22 (51,2%) 21 (48,8%)	14 (45,2%) 17 (54,8%)	p = N.S. (Test Fisher)
Volumen tumoral patológico	2,95 cc	2,4	5,4	p = 0,0062 (U-Mann Whitney)
Márgenes quirúrgicos posterolaterales apicales	42 (56,7%) 32 (76,1%) 10 (23,8%)	25 (58,1%)	17 (54,8%)	p = N.S. (Test Fisher)
Progresión	24 (32,4)	8 (18,6%)	16 (51,6%)	

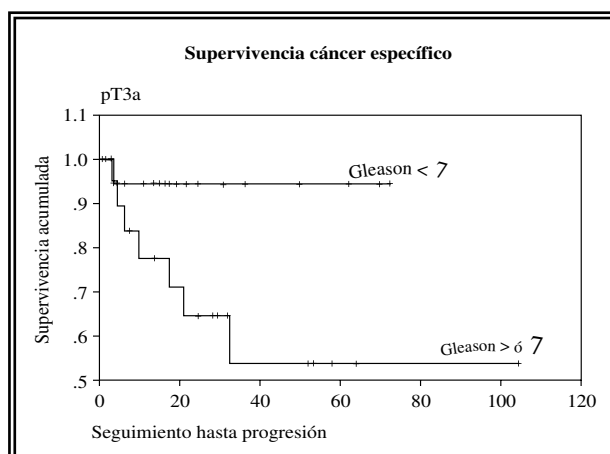
**FIGURA 1. Supervivencia libre de progresión biológica en todos los pT3 (74 pacientes).****FIGURA 2. Supervivencia libre de progresión biológica por estadios patológicos.**

Hemos observado que los pacientes pT3b ninguno de ellos llega al final del 2º año de seguimiento sin aparecer progresión biológica, mientras que en los pT3a, la supervivencia sin progresión biológica al final del 3º año es del 70%. Por esta razón, intentamos averiguar cómo progresaban los pacientes pT3a según la cifra de PSA preoperatorio, la puntuación de Gleason patológico, y la mezcla de ambos. Separados los 43 pacientes pT3a entre aquellos con una cifra de PSA preoperatorio mayor o igual de 20 ng/ml y menor de esta cifra, no encontramos dife-

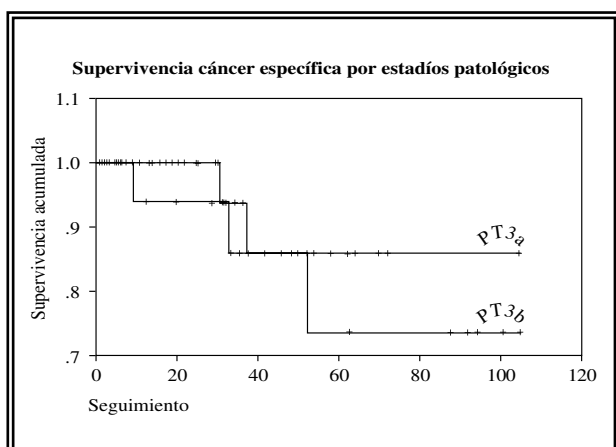
rencia estadísticamente significativa respecto a la supervivencia libre de progresión biológica (Fig. 5) ( $p = 0,4158$ ). Si encontramos diferencias, pero en el límite de la significación estadística respecto al corte de grado de Gleason de 7 o mayor, respecto a los pT3a con Gleason menor de 7 (Fig. 6) ( $p = 0,048$ ), diferencias que desaparecieron al unir los dos criterios: PSA > 20 y Gleason de 7 o mayor (Fig. 7) ( $p = 0,195$ ), posiblemente debido al pequeño número de pacientes pT3a que cumplían este último criterio (PSA > 20 y Gleason > 6): 8 pacientes.



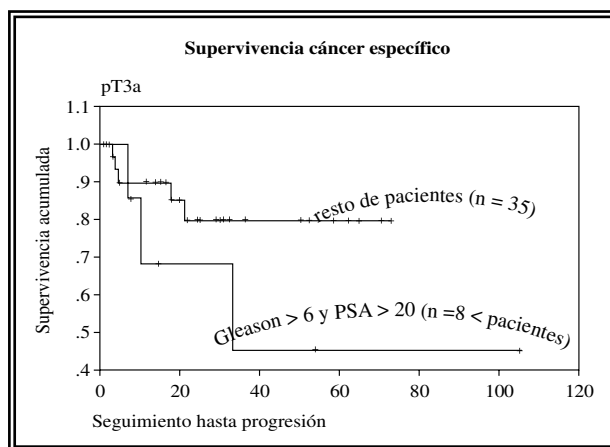
**FIGURA 3.** Supervivencia cáncer-específica en todos los pT3 (74 pacientes).



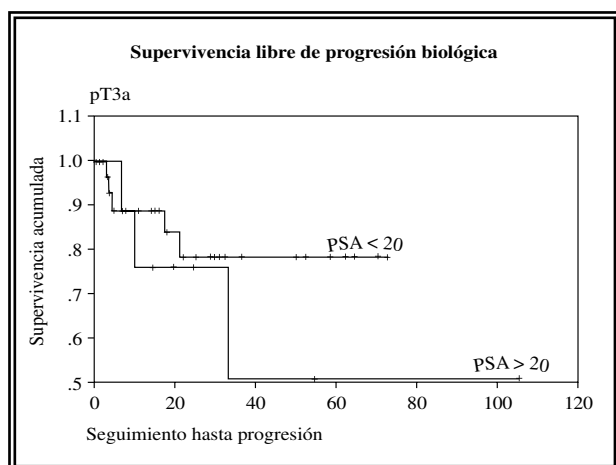
**FIGURA 6.** Supervivencia libre de progresión biológica según Gleason patológico < 7 y > 6 7



**FIGURA 4.** Supervivencia cáncer-específica por estadios patológicos.



**FIGURA 7.** Supervivencia libre de progresión biológica según Gleason patológico (7) y PSA (20).



**FIGURA 5.** Supervivencia libre de progresión biológica según PSA < 20 y > 20 ng/ml.

## DISCUSIÓN

El tratamiento ideal del cáncer de próstata requiere la erradicación completa del mismo y/o la inhibición mantenida de la progresión biológica, local o a distancia. Si fracasa cualquiera de ellos, se compromete la supervivencia del paciente<sup>8</sup>. La extensión del Ca. P. a los tejidos periprostáticos blandos (estadio pT3<sup>1</sup>), se considera un hallazgo de pronóstico adverso, y un posible fallo del tratamiento quirúrgico radical de intención curativa<sup>9</sup>. Así el hallazgo de un estadio patológico pT3 se asocia con un riesgo aumentado de progresión tumoral en comparación con los Ca. P. órgano-confinados, los cuales no experimentan progresión biológica durante muchos años en su seguimiento<sup>10</sup>.

Así, Lowe y cols.<sup>8</sup>, encuentran en 583 P.R. un porcentaje de progresión (biológica, local o a distancia) del 3% en los pT1-2, y de un 29% en pT3. Paulson y cols.<sup>10</sup>, en 470 P.R., un 10% en pT1-2, en comparación con un 30% en pT3. Stein y cols.<sup>11</sup>, en 247 P.R., 10% en pT1-2, 36% en pT3a, y 67% en pT3b. Nosotros en 372 P.R., con un seguimiento medio de 28,5 meses, hemos observado algún tipo de progresión en el 10,5% de los pT1-2, y en el 32,4% de los pT3 (18% de pT3a, y 51% de pT3b). Sin embargo, en la mayoría de los pacientes pT3, la progresión no aparece hasta pasado bastante tiempo tras la P.R. Así en nuestros 74 pT3, la media de la supervivencia libre de progresión biológica fue de 56 meses (78,4 meses en pT3a, y 14,4 meses en pT3b). Por tanto, la utilización inmediata de terapia adyuvante pudiera no ser necesaria en todos los pT3.

El primer signo de alarma de fallo en el tratamiento tras P.R. es la existencia de niveles detectables de PSA durante el seguimiento de rutina. La recurrencia de PSA (progresión biológica), o bien precede o bien coincide con la progresión local o a distancia del tumor: es rarísimo el hallazgo de esta última situación sin elevación concomitante del PSA<sup>8</sup>. En nuestra serie, los 10 pacientes que experimentaron progresión clínica presentaron elevación previa del PSA sérico.

El dato en los pT3a de una supervivencia media libre de progresión biológica de 78,4 meses, junto con sólo un 18% de progresión en ellos (8/43) con 28,7 meses de mediana de seguimiento, puede ser un fuerte indicador de que no estaría justificada una terapia adyuvante inmediata en todos los pT3, especialmente en los pT3a.

La selección de los pacientes que requieren terapia adyuvancia inmediata, para prevenir o retrasar la progresión tumoral, es difícil. Esta selección pudiera facilitarse mediante la identificación de aquellos parámetros clínicos que se asocian con una alta incidencia de recurrencia tumoral. Lowe y cols.<sup>8</sup> identificaron como pT3 "de alto riesgo" si aparecen márgenes quirúrgicos positivos múltiples, o Gleason patológico de 7 o mayor, o un PSA > 10 ng/ml. Epstein y cols.<sup>12</sup> consideran como de mal pronóstico la afectación extracapsular extensa respecto a la focal, en los pT3a. D'Amico y cols.<sup>13</sup> encontraron el grado de Gleason patológico mayor de 6 asociado a un alto porcen-

taje de progresión. De esta forma, Lowe y cols.<sup>8</sup> consideran como de alto riesgo dentro de los Ca. P. pT3a la existencia de un Gleason mayor de 7, un PSA > 10 ng/ml, un número de márgenes quirúrgicos positivos de dos o más, o bien la infiltración de las vesículas seminales (pT3b). En estas circunstancias, por un alto riesgo de progresión tumoral, muchos autores realizan tratamiento adyuvante precoz, predominantemente radioterapia externa en pT3a, y ablación hormonal en los Ca. P. pT3b<sup>8</sup>. No obstante, Eisbruch y cols.<sup>14</sup>, en 78 pT3N0 con márgenes quirúrgicos negativos, tras administrar radioterapia externa adyuvante a 34 de ellos, no encuentran diferencias en la supervivencia cáncer-específica. Leitenberger y cols.<sup>15</sup>, en 77 pT3N0 con márgenes positivos, tras administrar adyuvancia hormonal a 52 de ellos, tampoco observan mejoría en la supervivencia cáncer-específica. Por tanto, las indicaciones de tratamiento adyuvante según márgenes quirúrgicos, Gleason patológico y PSA preoperatorio, están aún por definir<sup>16</sup>.

Respecto al tipo de tratamiento adyuvante utilizado, puede utilizarse radioterapia externa o bloqueo hormonal completo. Respecto a la radioterapia, están descritos beneficios en las tasas de supervivencia libre de progresión biológica y libre de recidiva local en el lecho de la prostatectomía, pero no está claro el beneficio clínico de la radioterapia externa precoz respecto a la adyuvancia hormonal. Los pacientes radiados presentan una cifra aproximada de metástasis a distancia del 25% en seguimientos a largo plazo<sup>17</sup>, y a costa de complicaciones urinarias severas<sup>18</sup>. Por tanto, nosotros preferimos la utilización de ablación hormonal en aquellos Ca. P. pT3N0 que requieran algún tipo de tratamiento adyuvante.

Los datos existentes en la Literatura muestran tasas globales de progresión biológica en los pT3b en torno al 60% a los 5 años (57%<sup>19</sup>, 58,5%<sup>20</sup>). Nosotros obtuvimos una cifra del 51,6%, unida a una progresión precoz en los Ca. P. pT3b (ninguno de ellos llega al final del 2º año sin progresión biológica). En cambio, en los pT3a observamos una media de supervivencia libre de progresión elevada (78,4 meses). Estos resultados nos hacen apoyar la idea de administrar adyuvancia hormonal precoz post-operatoria en todos los pT3b, y en los pT3a, valorar la adyuvancia hormonal cuando

aparecen datos de progresión biológica, especialmente en aquellos con factores pronósticos desfavorables de PSA preoperatorio y de grado de Gleason patológico.

### CONCLUSIONES

Los Ca. P. estadio patológico pT3b poseen un alto riesgo de progresión biológica, independientemente de la cifra de PSA preoperatoria y del grado de Gleason patológico. De ahí la importancia de la biopsia de las vesículas seminales para intentar detectar este tipo de tumores, en los cuales no estaría indicada la realización de cirugía radical de intención curativa. Los pT3a poseen una supervivencia libre de progresión biológica elevada. Por tanto, creemos que debería considerarse la instauración de tratamiento adyuvante hormonal precoz en los Ca. P. pT3b, y en los pT3a, al aparecer progresión biológica, especialmente en aquellos pacientes con factores pronósticos desfavorables de Gleason patológico y PSA preoperatorio.

### REFERENCIAS

1. TNM Classification of Malignant Tumours. Fifth Edition. Sobin L.H., Wittekind Ch. Ed. Wiley-Liss, New York 1997.
2. STAMEY TA, VILLERS A, 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.
3. SOLÉ-BALCELLS F, VILLAVICENCIO H, ORTÍZ A: Postsurgical management of the patient undergoing radical prostatectomy. *Br J Urol* 1992; **70** (suppl.): 43-49.
4. ZIETMAN AL, EDELSTEIN RA, COEN JJ, BABAYAN RK, KRANE RJ: Radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate: the influence of the preoperative and pathologic findings on biochemical disease-free outcome. *Urology* 1993; **43**: 828-833.
5. ALLEPUZ C, GIL MJ, GONZALVO A, BLAS M, RIOJA LA: Diagnóstico precoz del cáncer de próstata en población seleccionada. En: Conferencia de consenso sobre carcinoma de próstata. Asociación Española de Urología. Coordinador: Dr. L.A. Rioja Sanz. Ed. Ene Ediciones 1996: 41-50.
6. ALLEPUZ C, GONZALVO A, BLAS M, GIL MJ, SANZ JI, PLAZA L, RIOJA LA: Indicación de la biopsia de vesículas seminales en el estadiaje del cáncer de próstata. En: Conferencia de consenso sobre carcinoma de próstata. Asociación Española de Urología. Coordinador: Dr. L.A. Rioja Sanz. Ed. Ene Ediciones 1996: 41-50.
7. BLAS M, RIOJA C, GIL MJ, ALLEPUZ C, MÍNGUEZ J, RIOJA LA: Linfadenectomía laparoscópica en cáncer prostático. En: Conferencia de consenso sobre carcinoma de próstata. Asociación Española de Urología. Coordinador: Dr. L.A. Rioja Sanz. Ed. Ene Ediciones 1996: 41-50.
8. LOWE BA, LIEBERMANN SF: Disease recurrence and progression in untreated pathologic stage T3 prostate cancer: selecting the patient for adjuvant therapy. *J Urol* 1997; **158**: 1.452-1.456.
9. PAULSON DF, MOUL JW, WALTHER PJ: Radical prostatectomy for clinical stage T1-2N0M0 prostatic adenocarcinoma: long-term results. *J Urol* 1990; **144**: 1.180-1.184.
10. PAULSON DF: Impact for radical prostatectomy in the management of clinically localized disease. *J Urol* 1994; **152** (2): 1.826-1.830.
11. STEIN JB, de KERNION, DOREY F: Prostate specific antigen related to clinical status 1 to 14 years after radical prostatectomy. *J Urol* 1991; **67**: 626-631.
12. EPSTEIN JI, CARMICHAEL MJ, PIZOV G, WALSH PC: Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term followup. *J Urol* 1993; **150**: 135-141.
13. D'AMICO, WHITTINGTON R, MALKOWICZ SB, SCHULTZ D, SCHNALL M, TOMASZEWSKI JE, WEIN A: A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1993; **154**: 131-138.
14. EISBRUCH, PÉREZ CA, ROESSLER EH, LOCKETT MA: Adjuvant irradiation after prostatectomy for carcinoma of the prostate with positive surgical margins. *Cancer* 1994; **73**: 384-388.
15. LEITENBERGER, BEYER A, SCHNEIDER W, ALTWEIN JE: Radikale prostatektomie in stadium pT3pN0: Konsequenz bei positiven Schnitträdern. *Urologe A* 1994; **33**: 137.
16. ALTWEIN JE: Enhancing the efficacy of radical prostatectomy in locally advanced prostate cancer. *Urol Int* 1998; **60** (suppl.): 2-10.
17. SYNDIKUS, PICKLES T, KOSTASHUK E, SULLIVAN LD: Postoperative radiotherapy for stage pT3 carcinoma of the prostate: improved local control. *J Urol* 1996; **155**: 1.983-1.986.
18. DUNCAN W, WARDE P, CATTON CN, MUNRO AJ, LAKIER R, GADALLA R, GOSPODAROWICZ MK: Carcinoma of the prostate: results of radical radiotherapy (1970-1985). *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1993; **26**: 203-210.
19. TEFILLI MV, GHEILER EL, TIGUERT R, BANERJEE M, SAKR W, GRIGNON D, PONTES JE, WOOD DP: Prognostic indicators in patients with seminal vesicle involvement following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1998; **160**: 802-806.
20. DEBRAS B, GUILLONEAU B, BOUGARAN J, CHAMBON E, VALENCIEN G: Prognostic significance of seminal vesicle invasion on the radical prostatectomy specimen. *Eur Urol* 1998; **33**: 271-277.

Dr. P. Gil Martínez  
C/ Zurita, 4 - 5º A  
50001 Zaragoza

(Trabajo recibido el 1 Julio de 1999)