

PROSTATECTOMÍA RADICAL EN ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA CLÍNICAMENTE LOCALIZADO. ESTUDIO DE LOS PACIENTES CON MÁRGENES POSITIVOS Y SU INFLUENCIA EN LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN BIOQUÍMICA

J.J. ZUDAIRE BERGERA, A. MARTIN-MARQUINA ASPIUNZA, D. SANCHEZ
ZALABARDO, J. AROCENA GARCIA-TAPIA, G. SANZ PEREZ, F. DIEZ
CABALLERO, D. ROSELL COSTA, J.E. ROBLES GARCIA, J.M. BERIAN POLO

Departamento de Urología. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona (Navarra).

PALABRAS CLAVE:

Adenocarcinoma de próstata. Prostatectomía radical. Márgenes positivos. Supervivencia libre de progresión bioquímica.

KEY WORDS:

Prostate adenocarcinoma. Radical prostatectomy. Positive margins. Biochemical progression-free survival.

Actas Urol Esp. 23 (10): 835-842, 1999

RESUMEN

OBJETIVOS: La afectación de márgenes en pacientes T1-T2 sometidos a prostatectomía radical constituye un factor pronóstico negativo. En el presente trabajo se pretende: a) Estudiar las características clínicas y patológicas de los pacientes con márgenes quirúrgicos afectados; b) Dilucidar la influencia de la afectación de márgenes en la supervivencia libre de progresión.

MATERIAL Y MÉTODO: Se estudia el grupo de pacientes con "márgenes positivos" de una serie de 160 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata localizado y sometidos a prostatectomía radical en la Clínica Universitaria de Navarra entre 1988-1997.

Estudio estadístico utilizado: Pruebas de Fisher o de Pearson para comparación de variables cualitativas. Pruebas de Kaplan-Meyer, de Log-rank y multivariado de Cox para estudio de supervivencia.

RESULTADOS: El grupo constituye el 28% (45/158) de los pacientes sometidos a prostatectomía radical. El PSA medio (22 ± 14 ng/ml) es similar al del resto del grupo, pero tiene una significativa mayor proporción de PSA > 15 ng/ml (p: 0.006), peor Gleason (p: 0.01), una mayor proporción de T2bc (p: 0.003) y afectación ganglionar (0.001).

La supervivencia libre de progresión (SLPB) es significativamente menor en este grupo ($32 \pm 12\%$ versus $61 \pm 6\%$ en 5 años) y en el estudio multivariado los márgenes son el factor aislado más influyente (RR:5).

La influencia es evidente en pacientes con Gleason < 5 (0% versus 87%) y PSA < 30 ng/ml (33 ± 14 versus 70 ± 7%), pero no influyen en la SLPB de aquellos que tienen un PSA > 30 ng/ml o un Gleason 5-10.

CONCLUSIONES: Los márgenes positivos en los pacientes sometidos a prostatectomía radical se asocian a más alto PSA, peor Gleason y más alto estadio clínico. Constituyen el más importante factor de riesgo independiente (salvo un PSA > 30 ng/ml) en la supervivencia libre de progresión bioquímica como se evidencia en el estudio multivariado, aunque probablemente la influencia se diluye en pacientes con PSA > 30 ng/ml y/o Gleason 5-10.

ABSTRACT

OBJECTIVES: Margins involvement in T1-T2 patients undergoing radical prostatectomy is a negative prognostic factor. We aimed to: a) Study the clinical and pathological features of patients with surgical margins involvement; b) Elucidate the influence of margins involvement on the progression-free survival.

MATERIAL AND METHOD: The study included the group with "positive margins" out of a series of 160 patients with localised prostate adenocarcinoma who underwent radical prostatectomy at the Clínica Universitaria de Navarra between 1988-1997.

Statistics used: Fisher's or Pearson's test for qualitative variables. Kaplan-Meyer, Log-rank and Cox's multivariate tests for the survival study.

RESULTS: The group accounts for 28% (45/158) of all patients undergoing radical prostatectomy. Mean PSA (22 ± 14 ng/ml) is similar to the remaining group although there is greater significant rates of PSA > 15 ng/ml (p: 0.006), worse Gleason (p: 0.01), higher proportion of T2bc (p: 0.003) and node involvement (0.001).

Progression-free survival (BPFS) is significantly lower in this group ($32 \pm 12\%$ vs $61 \pm 6\%$ at 5 years). Margins are the single factor with higher influence (RR:5) in the multivariate study.

Influence is clear in patients with Gleason < 5 (0% vs 87%) and PSA < 30 ng/ml (33 ± 14 vs 70 ± 7%), but has no influence on BPFS of patients with PSA > 30 ng/ml or Gleason 5-10.

CONCLUSIONS: Positive margins in patients undergoing radical prostatectomy is associated to higher PSA, worse Gleason and higher stage. They are the most significant independent risk factor (except for PSA > 30 ng/ml) for biochemical progression-free survival as evidenced in the multivariate study, although it is likely this influence is diluted in patients with PSA > 30 ng/ml and/or Gleason 5-10.

La presencia de márgenes positivos, que afecta al 24-39% de las piezas de los pacientes sometidos a prostatectomía radical por cáncer de próstata localizado¹, implica incompleta resección del tumor. El 35-75% de los pacientes experimenta progresión bioquímica en los siguientes 5 años² y el riesgo de morir de cáncer alcanza el 40% en 13 años³. En los estudios multivariados publicados es con el PSA y el Gleason el factor más influyente en la progresión bioquímica^{1,4-7}.

La presencia de márgenes positivos, ha sido la justificación fundamental para el tratamiento complementario con radioterapia⁸.

Pretendemos valorar las características clínicas y patológicas de los pacientes con márgenes positivos y su influencia en la progresión bioquímica, y la supervivencia libre de progresión en una serie de 165 pacientes sometidos a prostatectomía radical por adenocarcinoma de próstata clínicamente localizado.

MATERIAL Y MÉTODO

Selección de pacientes: Estudiamos 160 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata clínicamente localizado y sometidos a prostatectomía radical entre 1988-1997, en la Clínica Universitaria de Navarra.

La media y la mediana de seguimiento han sido de 32 y 26 meses, respectivamente. Consideramos progresión bioquímica un PSA sérico post-quirúrgico $> 0,5$ ng/ml.

El diagnóstico clínico se realizó mediante tacto rectal, PSA sérico, TAC abdomino-pélvico (150 pacientes) y ecografía transrectal (112 pacientes). En todos los casos, el tumor fue calificado como localizado. La clasificación utilizada ha sido la TNM de 1992.

Diagnóstico patológico: Las piezas fueron incluidas en formalina durante 24 h, marcada su superficie con tinta china y cortadas transversalmente a intervalos de 3 mm. Se ha utilizado la clasificación TNM de 1992 (usamos la terminología antigua: a los pT2 les llamamos P2 y P3 a los pT3). Además en cada caso se ha estudiado minuciosamente la afectación o no de los márgenes, calificando como márgenes positivos las piezas que sobrepasan el margen de tinta china que delimita la pieza. Se han revisado para el presente estudio la totalidad de las piezas. De los 160 pacientes estudiados, 2 quedan excluidos para estudio de márgenes por valoración insuficiente.

Tratamiento hormonal: 39 pacientes recibieron tratamiento hormonal neoadyuvante durante los tres meses previos a la intervención. La elección de los pacientes se debió a criterios accidentales y no formaban parte de ningún protocolo. Todos los estudios se han realizado incluyendo y excluyendo este grupo de pacientes y nunca ha habido diferencias entre ellos. Por este motivo no los excluimos del estudio.

Métodos estadísticos: Para el estudio de asociación de variables cualitativas se han utilizado tablas de contingencia 2 por b, determinándose la chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher. Para la comparación de medias se ha utilizado la prueba t de student.

El cálculo de la supervivencia actuarial se ha realizado con la prueba de Kaplan-Meyer. La comparación de curvas de supervivencia se ha determinado mediante una prueba log-Rank. El estudio multivariado de la supervivencia se ha realizado utilizando los modelos de regresión de Cox.

El estudio estadístico se ha realizado con el programa estadístico SPSS.

RESULTADOS

Estudio demográfico (Tabla I): De 158 pacientes evaluados 45 (28%) padecían afectación de márgenes. La proporción de pacientes con márgenes positivos es mayor en el grupo operado después de 1993 (16% versus 36%).

El valor medio del PSA es 22 ± 14 ng/ml; el 38% de los pacientes con PSA > 15 ng/ml tienen márgenes positivos y sólo el 18% de los que tienen < 15 ng/ml, el 46% de los que tienen un Gleason entre 5-10, el 55% de los Gleason 8-10, el 34% de los T2bc, el 48% de los P3.

ESTUDIO UNIVARIADO

Márgenes (+) versus márgenes (-) (Tabla II): Los pacientes con márgenes positivos tienen un valor medio de PSA (22 ± 14 ng/ml) similar al de los que no los tienen (19 ± 17 ng/ml) ($p: 0,2$); sin embargo, si dicotomizamos el valor del PSA en ± 15 ng/ml, sólo 15/80 (19%) con PSA < 15 ng/ml tiene márgenes (+), frente a 30/78 (38%) con PSA > 15 ng/ml, siendo las diferencias significativas ($p: 0,006$).

TABLA I - PROSTATECTOMÍA RADICAL

Pacientes con afectación de márgenes.
Características clínicas y patológicas

PROSTATECTOMÍA RADICAL MARGEN QUIRÚRGICO AFFECTADO		
Total	Márgenes (+)	45/158 (28%)
	Antes 1993 Después 1993	12/69 (17%) 30/89 (33%)
PSA I	> 15 ng/ml < 15 ng/ml	30/78 (38%) 15/80 (18%)
PSA II	0-10 ng/ml 10-20 20-30 > 30	8/57 (14%) 16/46 (34%) 13/28 (46%) 8/27 (29%)
PSA III	< 15 ng/ml 15-30 ng/ml > 30 ng/ml	15/80 (18%) 20/47 (42%) 8/27 (29%)
Tacto rectal	Normal Sospechoso	9/46 (19%) 36/119 (30%)
Gleason I	2-4 5-7 8-10	15/82 (18%) 18/45 (40%) 19/34 (55%)
Gleason II	< 7 > 7	28/115 (24%) 14/36 (38%)
Estadio clínico	T1b-c T2a T2b-c	10/49 (20%) 11/47 (23%) 24/69 (34%)
Estadio patológico I	P2 P3	8/88 (9%) 37/76 (48%)
Estadio patológico II	P2a-P2b P2c P3ab P3c	7/36 (19%) 1/52 (2%) 18/37 (48%) 19/39 (48%)
Estadio clínico	T1-2a T2bc	12/76 (15%) 31/84 (37%)

El grupo de pacientes con márgenes (+) tiene peor Gleason (tanto si se dicotomiza en > 7, < 7, como si se divide en tres grupos: 2-4, 5-7, 8-10 (p: 0,08) (p: 0,01), una significativa mayor proporción de pacientes T2bc (p: 0,003) y mayor afectación ganglionar (p: 0,001). Sin embargo, la presencia

de márgenes (+) no es menor en el grupo de pacientes T1c (aunque 9/46 (20%) de los T1c tiene márgenes (+) frente a 36/119 (30%) entre el resto de los pacientes) (p: 0,07), no es peor la progresión bioquímica (p: 0,17) y no hay diferencias en la proporción de pacientes con márgenes (+) en relación con el estadio clínico (20% de los T1bc, 23% de los T2a y 35% de los T2bc; p: 0,2).

Estadio P2 con márgenes (-) versus P3 con márgenes (-) (Tabla III): El grupo estadio P3 con márgenes (-), tiene un PSA más elevado (15 + 13 versus 26 + 21; p: 0,005), más pacientes con PSA > 15 ng/ml (0,003), peor Gleason (dicotomizado en > 7 y < 7) (p: 0,001) o dividido en 2-4, 5-7, 8-10 (p: 0,008), más pacientes sometidos a tratamiento neoadyuvante (p: 0,06), pero no se observa más progresión bioquímica (p: 0,3).

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN BIOQUÍMICA (SLPB)

Márgenes (+) versus márgenes (-) (Fig. 1): Al concluir el estudio 28/43 (65%) con márgenes (+) evidencian progresión bioquímica. La supervivencia libre de progresión es de $68 \pm 8\%$ al año, $63 \pm 9\%$ a los dos años y $32 \pm 12\%$ a los 5 años (mediana 32 meses, 13-49).

Del grupo de pacientes con márgenes (-) sólo 28/116 (25%) evidencian progresión bioquímica. La supervivencia libre de progresión es de $87 \pm 3\%$ en un año, $82 \pm 3\%$ en dos años, y $61 \pm 6\%$ en 5 años. Las diferencias son significativas (p: 0,001).

Estadio P2 con márgenes (-) versus estadio P3 con márgenes (-) (Fig. 2): Del grupo estadio P2 y márgenes (-) sólo 17/78 (22%) evidencian progresión. La supervivencia libre de progresión es de $89 \pm 3\%$ en 1 año, $87 \pm 4\%$ en 2 años y $61 \pm 8\%$ en 5 años.

De los P3 y márgenes (-), 11/37 (30%) han progresado: La supervivencia es de $80 \pm 7\%$ en 1 año, $69 \pm 8\%$ en 2 años y $61 \pm 9\%$ en 5 años. Las diferencias no son significativas (p: 0,2).

Estadio P2 con márgenes (+) versus P2 con márgenes (-) (Fig. 3): Sólo 1/8 con márgenes (+) ha progresado frente a 14/73 con márgenes (-). No se objetiva diferencia en la supervivencia libre de progresión ($66 \pm 27\%$ versus $77 \pm 7\%$) (p: 0,93).

TABLA II

PROSTATECTOMÍA RADICAL. PACIENTES CON AFECTACIÓN DE MÁRGENES.
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS

MARGEN QUIRÚRGICO				
		Positivo	Negativo	
PSA I		22 ± 2	19 ± 1,6	(p = 0,2)
PSA II	< 15 ng/ml > 15 ng/ml	30 15	48 65	(p = 0,006)
PSA III	0-10 ng/ml 10-20 20-30 > 30	8 16 13 8	49 30 15 19	(p = 0,01)
Tacto rectal	Normal Sospechoso	9 36	37 83	(p = 0,16)
Grado	G1 G2 G3	13 18 12	61 34 20	(p = 0,03)
Gleason I	< 7 > 7	28 14	87 22	(p = 0,08)
Gleason II	2-4 5-7 8-10	15 18 19	67 27 15	(p = 0,01)
Estadio patológico I	P2 P3	8 37	80 39	(p < 0,0001)
Estadio patológico II	P3ab P3c	18 19	19 20	(p = 0,99)
Estadio clínico	T1-2a T2b-c	12 31	64 53	(p = 0,003)
Ganglios	Positivo Negativo	11 34	8 112	(p = 0,001)
Progresión bioquímica	Si No	17 28	28 88	(p = 0,175)

Estadio P2 con márgenes (+) versus P3 con márgenes (+) (Fig. 4): De los P3 con márgenes (+), 15/37 (41%) progresan, siendo la supervivencia libre de progresión de $64 \pm 9\%$, $50 \pm 11\%$ y $22 \pm 12\%$ en 1, 2 y 5 años. Aunque hay diferencias con los P2 con márgenes (+) (p: 0,06), no son significativas.

Relación de los márgenes y el Gleason

a) Pacientes Gleason 2-4 (Fig. 5a): En este grupo se incluyen 9 pacientes con márgenes (+), de los que progresan 5 (65%). La supervivencia libre de progresión ($60 \pm 18\%$, $30 \pm 23\%$ y 0% en 1,

2 y 5 años, respectivamente) es significativamente peor que la de aquellos con márgenes negativos (61 pacientes de los que 5 (9%) progresan), cuya supervivencia libre de progresión es de $97 \pm 2\%$, $92 \pm 3\%$ y $87 \pm 5\%$) (p < 0,0001).

b) Pacientes Gleason 5-7 (Fig. 5b): 7/25 con márgenes (+) progresan. La supervivencia libre de progresión ($73 \pm 10\%$, $63 \pm 13\%$ y $50 \pm 15\%$) es similar a la de aquellos con márgenes (-) (87 ± 6%, 81 ± 8%, 32 ± 13%) (p: 0,4).

c) Pacientes Gleason 8-10 (Fig. 5c): 3/10 (30%) con márgenes (+) progresan. La supervivencia

TABLA III - PROSTATECTOMÍA RADICAL

Grupo de pacientes sin afectación de márgenes
Comparación de los P2 a los P3

MÁRGENES NEGATIVOS (Estadio P2 versus P3)				
		P2	P3	P
PSA		15 ± 1,6	26 ± 3,3	0,005
PSA	> 15 ng/ml < 15 ng/ml	50 24	15 24	0,003
Grado	G1 G2 G3	41 20 9	13 14 11	0,012
Gleason	< 7 > 7	64 8	22 14	0,001
Gleason	2-4 5-7 8-10	51 15 6	15 12 9	0,008
Tratamiento neoadyuvante	Si No	13 67	12 27	0,06
Progresión bioquímica	Si No	17 61	11 26	0,3

libre de progresión ($77 \pm 14\%$, 0%) es similar a la de los pacientes con márgenes (-) ($64 \pm 12\%$, $50 \pm 13\%$ y $42 \pm 13\%$) (p: 0,23).

Márgenes y PSA: Los pacientes con PSA < 30 ng/ml, tienen una significativa peor supervivencia dependiendo de que tengan márgenes positivos o negativos ($78 \pm 8\%$, $65 \pm 10\%$, $33 \pm 14\%$ versus $94 \pm 2\%$, $90 \pm 3\%$, $70 \pm 7\%$) (p: 0,001) (Fig. 6a).

Los pacientes con PSA > 30 ng/ml tienen una supervivencia semejante tengan márgenes positivos o negativos ($57 \pm 18\%$, $38 \pm 19\%$, $19 \pm 16\%$ versus $70 \pm 11\%$, $56 \pm 12\%$, $25 \pm 13\%$) (p: 0,5) (Fig. 6b).

ESTUDIO MULTIVARIADO DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN BIOQUÍMICA (SLPB) (Tabla IV)

En el modelo de Cox, los márgenes junto con el PSA y el Gleason son los factores aislados más influyentes en la supervivencia libre de progresión bioquímica.

TABLA IV - PROSTATECTOMÍA RADICAL

Factores influyentes en la supervivencia libre de progresión bioquímica. Estudio multivariado de Cox

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN BIOQUÍMICA (Estudio multivariado. Modelos de Cox)					
	B	SE	Exp B	CI 95%	P
PSA (ref. < 15) 15-30 ng/ml > 30 ng/ml	0,66 1,93	0,47 0,50	1,9 6,9	0,7-5 2,6-18,6	0,006
Gleason (ref. 2-4) 5-7 8-10	0,30 1,36	0,48 0,46	1,4 3,9	0,5-3,5 1,6-9,9	0,012
Márgenes Positivos Negativos	1,61	0,43	5,0	2,1-11,8	0,0004

DISCUSIÓN

El 28% de nuestros pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, evidencian márgenes positivos en la pieza operatoria. Constituyen un grupo de influencia decisiva en la Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica como inevitable consecuencia de una significativa asociación a factores de clara influencia negativa (Tabla I); el 67% tiene un PSA > 15 ng/ml, el 80% un PSA > 10 ng/ml significativamente más elevados que los pacientes con márgenes negativos, un Gleason más elevado (el 67% es Gleason > 5), un más avanzado estadio clínico, mayor afectación ganglionar (25%) y peor estadio patológico (el 48% de los P3).

En la literatura, el fracaso bioquímico, es significativamente mayor en pacientes con márgenes positivos^{3,9-12}; la Supervivencia Libre de Progresión oscila entre 6%-86% en 5 años y 44-66% en 5 años¹³⁻¹⁵. Sólo en el caso de Paulson³, la progresión bioquímica es similar en pacientes con márgenes positivos o con afectación capsular (confinados a la pieza), pero aún en este caso, la progresión clínica y la mortalidad específica son claramente diferentes.

En nuestro caso, a diferencia de algún autor aislado¹, los márgenes tienen una notable influencia. La SLPB es solo del $32 \pm 12\%$ en 5 años, frente al $61 \pm 6\%$ de aquellos que no los tienen (Fig. 1). La afectación de márgenes tiene un poder predictivo superior al estadio patológico convencional

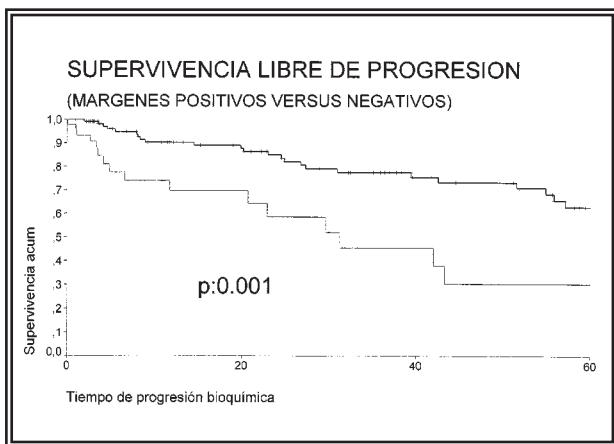


FIGURA 1. Prostatectomía radical. Supervivencia libre de progresión bioquímica dependiendo de la afectación de márgenes.

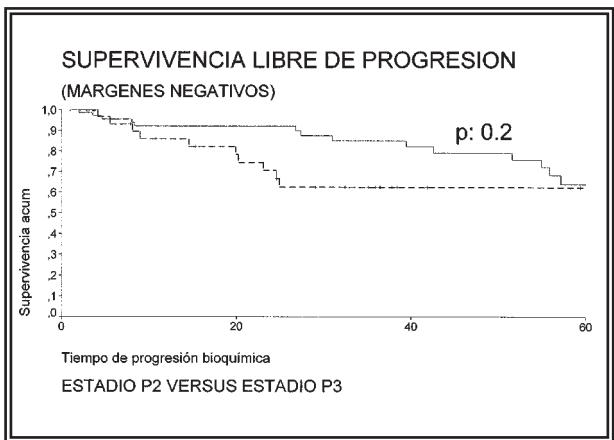


FIGURA 2. Prostatectomía radical. Supervivencia libre de progresión bioquímica del grupo de pacientes con márgenes negativos dependiendo del estadio patológico (P2 versus P3).

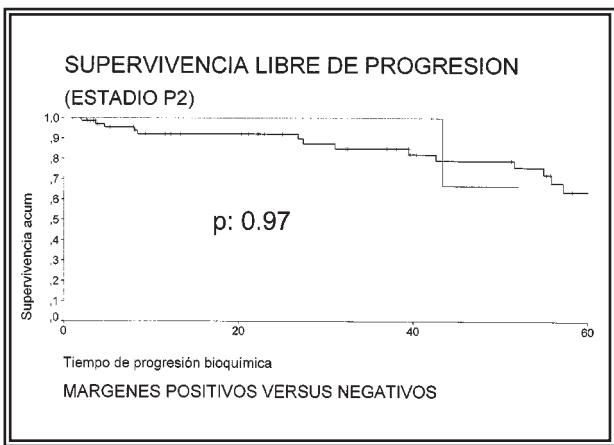


FIGURA 3. Prostatectomía radical. Supervivencia libre de progresión bioquímica de los pacientes P2 dependiendo de que tengan o no márgenes afectados.

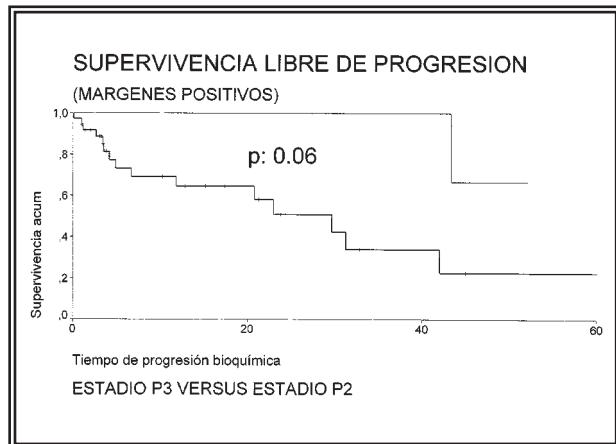


FIGURA 4. Prostatectomía radical. Supervivencia libre de progresión bioquímica de los pacientes con márgenes positivos dependiendo del estadio patológico (P2 versus P3).

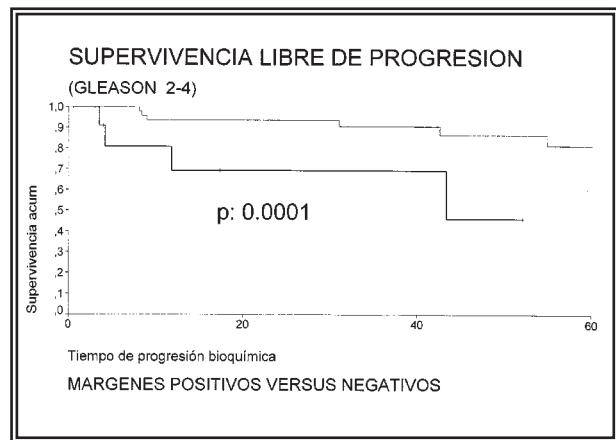


FIGURA 5a. Prostatectomía radical. Supervivencia libre de progresión bioquímica de los pacientes con Gleason 2-4 dependiendo de que tengan o no márgenes afectados.

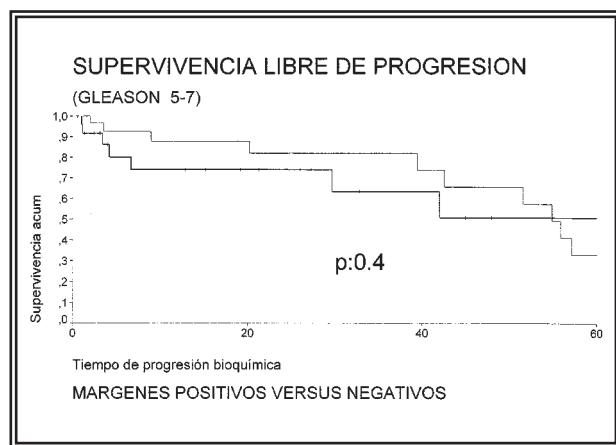


FIGURA 5b. Prostatectomía radical. Supervivencia libre de progresión bioquímica de los pacientes Gleason 5-7 dependiendo de que tengan o no afectación de márgenes.

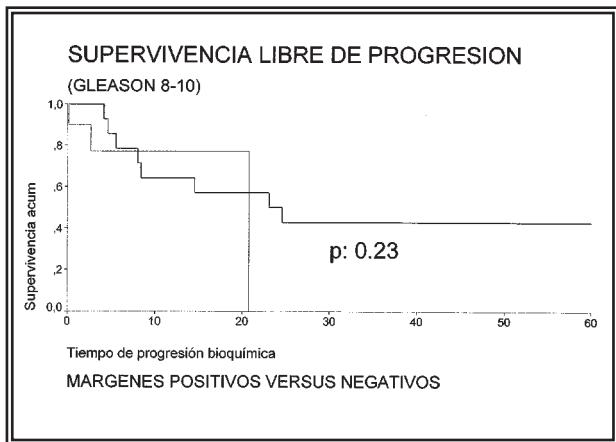


FIGURA 5c. Prostatectomía radical. Supervivencia libre de progresión bioquímica de pacientes Gleason 8-10 dependiendo de que tengan o no márgenes afectados.

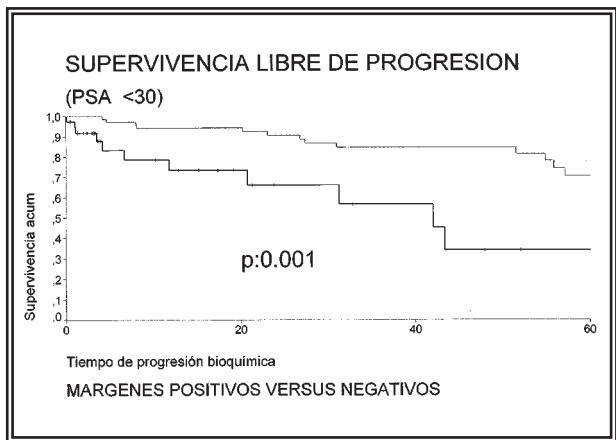


FIGURA 6a. Prostatectomía radical. Supervivencia libre de progresión bioquímica de los pacientes con PSA < 30 ng/ml dependiendo de que tengan o no márgenes afectados.

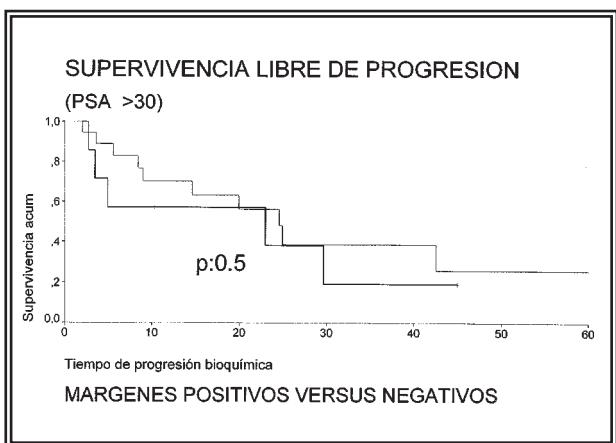


FIGURA 6b. Prostatectomía radical. Supervivencia libre de progresión bioquímica de los pacientes con PSA > 30 ng/ml dependiendo de que tengan o no márgenes afectados.

que se pone en evidencia al comprobar, que los pacientes P3 con márgenes negativos, tienen una Supervivencia Libre de Progresión similar a los pacientes P2 con márgenes negativos ($61 \pm 9\%$ versus $61 \pm 8\%$) (Fig. 2), a pesar de que los P2 con márgenes negativos tienen significativamente mejor PSA (15 ng/ml versus 26 ng/ml) y mejor Gleason (Tabla III).

El poder predictivo de los márgenes es superior a la afectación de vesícula seminal que en nuestro caso y a diferencia de otros autores^{1,16,17}, tiene un poder predictivo subsidiario. No objetivamos diferencia en la supervivencia entre los pacientes con afectación de vesícula seminal (P3c) y los que sólo tienen afectación capsular (P3ab) ($50 \pm 6\%$ versus $38 \pm 16\%$ en 5 años) y se debe probablemente a que en ambos casos la proporción de márgenes (+) es similar (48%).

El estudio multivariado (Tabla IV) confirma estos hechos, los márgenes desplazan al estadio patológico, tienen un notable poder predictivo de progresión (odds-ratio: 5), superior al Gleason (Gleason 8-10: 4) y sólo menor que los valores superiores a $> 30 \text{ ng/ml}$ de PSA (odds-ratio: 7). Los márgenes son el mejor criterio patológico pronóstico.

El vigor de la influencia de los márgenes es especialmente manifiesta en pacientes con Gleason menor de 5 (0% versus $87 \pm 5\%$) (Fig. 5a) y en aquellos cuyo PSA es $< 30 \text{ ng/ml}$ ($70 \pm 7\%$ versus $33 \pm 14\%$) (Fig. 6a). En pacientes con Gleason > 5 o con PSA $> 30 \text{ ng/ml}$, no hemos podido evidenciar influencia de los márgenes en la Supervivencia Libre de Progresión (Figs. 5b, 5c y 6b). Para Ohori¹ y para Epstein¹⁸, los márgenes no afectan el pronóstico en pacientes Gleason > 6 y Gleason 8-10 respectivamente.

Sólo 8/80 (10%) de nuestros P2 tienen márgenes positivos. Es controvertido, si estos pacientes constituyen verdaderos márgenes positivos y en el caso de que lo fueran, cual es su influencia en la supervivencia. Constituyen, en nuestro caso, un grupo cuya supervivencia es similar a los P2 con márgenes negativos ($66 \pm 27\%$ versus $77 \pm 7\%$) (Fig. 3), y mejor aunque no significativa que la de aquellos que son P3 con márgenes positivos ($66 \pm 27\%$ versus $22 \pm 12\%$) (Fig. 4). Sin duda se trata de un grupo de buen pronóstico. Nos inclinamos a pensar con Stein¹¹ que en ocasiones la calificación de márgenes (+) en pacientes sin afectación

capsular es irreal, y permite la inclusión de pacientes P2 con márgenes negativos que alteran la muestra y justifican la falta de valor pronóstico de los márgenes¹.

En algunas series hay disminución cronológica del índice de márgenes (+)¹. No es nuestro caso.

REFERENCIAS

- OHORI M, WHEELER TM, KATTAN MW, GOTO Y, SCARDINO PT: Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1995; **154**: 1.818-1.824.
- SMITT MC, HELTZEL M: The results of radical prostatectomy at a community hospital during the prostate specific antigen era. *Cancer* 1996; **77**: 928-933.
- PAULSON DF: Impact of radical prostatectomy in the management of clinically localized disease. *J Urol* 1994; **152**: 1.826-1.830.
- EPSTEIN JI, CARMICHAEL M, PARTIN AW, WALSH PC: Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of follow-up. *J Urol* 1993; **149**: 1.478-1.481.
- HUMPHREY PA, FRAZIER HA, VOLLMER RT, PAULSON DF: Stratification of pathologic features in radical prostatectomy specimens that are predictive of elevated initial postoperative serum prostate-specific antigen levels. *Cancer* 1993; **71**: 1.821-1.827.
- EPSTEIN JI: Incidence and significance of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urol Clin North Am* 1996; **23**: 651-663.
- PARTIN AW, PIANTADOSI S, SANDA MG, EPSTEIN JI, MARSHALL FF: Selection of men at high risk for disease recurrence for experimental adjuvant therapy following radical prostatectomy. *Urology* 1995; **45**: 831-838.
- WU JJ, KING SC, MONTANA GS, McKINSTY CA, ANSCHER MS: The efficacy of post-prostatectomy radiotherapy in patients with an isolated elevation of serum prostate-specific antigen. *In J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; **32**: 317-323.
- LERNER SE, BLUTE ML, BERGSTRAHL FG, BOSTWICK DG, EICKHOLD JT, ZINCKE H: Analysis of risk factors for progression in patients with pathologically confined prostate cancers after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1996; **156**: 137-143.
- WATSON RB, CIVANTOS F, SOLOWAY MS: Positive surgical margins with radical prostatectomy: detailed pathologic analysis and prognosis. *Urology* 1996; **48**: 80-90.
- EPSTEIN JT, PIZOV G, WALSH PC: Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 1993; **71**: 3.582-3.593.
- CATALONA WJ, SMITH DS: 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994; **152**: 1.837-1.842.
- D'AMICO AV, WHITTINGTON S, MALKOWITZ C, SCHULTZ D, SCHALL M, TOMASZEWSKI JE, WEIN A: A multivariate analysis of clinical and pathologic factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1995; **154**: 131-138.
- GARZOTO M, WAJSMAN Z: Androgen deprivation with salvage surgery radiorecurrent prostate cancer: results at 5-year followup. *J Urol* 1998; **159**: 950-955.
- WIEDER JA, SOLOWAY MS: Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1998; **160**: 299-315.
- PAULSON DF, MOUL JW, WALTHER PJ: Radical prostatectomy for clinical stage t1-2NOM0 prostatic adenocarcinoma: long-term results. *J Urol* 1990; **144**: 1.180-1.184.
- LERNER SE, BLUTE ML, ZINCKE H: Risk factors for progression in patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Sem Urol Oncol* 1996; **14 (suppl 2)**: 12-21.
- EPSTEIN JI, PARTIN AW, SAUVAGEOT J, WALSH PC: Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Path* 1996; **20**: 286-296.
- WALSH PC, PARTIN AW, EPSTEIN JI: Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 1994; **152**: 1.831-1.836.
- BAUER JJ, CONNELLY RR, SESTERHENN IA, BETTENCOURT MC, McLEOD DG: Biostatistical modeling using traditional variables and genetic biomarkers for predicting the risk of prostate carcinoma recurrence after radical prostatectomy. *Cancer* 1997; **79**: 952-962.
- PARTIN AW, KATTAN MW, SUBONG ENP, WALSH PC, WOJNO KJ, OESTERLING JE, SCARDINO PT, PEARSON JA: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA* 1997; **277**: 1.445-1.451.
- PAULSON DF, MOUL JW, WALTHER PJ: Radical prostatectomy for clinical stage T1-2NOM0 prostatic adenocarcinoma: long-term results. *J Urol* 1990; **144**: 1.180-1.184.
- ZIETMAN AL, EDELSTEIN RA, COEN JJ, BABAYAN RK, KRANE RJ: Radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate: the influence of preoperative and pathologic findings on biochemical disease-free outcome. *Urology* 1994; **43**: 828-833.
- SMITH RC, PARTIN AW, EPSTEIN JT, BRENDLER CB: Extended followup of the influence of wide excision of the neurovascular bundles on prognosis in men with clinically localized prostate cancer and extension capsular perforation. *J Urol* 1996; **156**: 454-458.

Dr. J.J. Zudaire Bergera
C/ Pío XII, s/n. Apartado 4209
31080 Pamplona (Navarra)

(Trabajo recibido el 21 Septiembre de 1998)