

DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

COMPORTAMIENTO Y EVOLUCIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA CON FACTORES ANATOMOPATOLÓGICOS DE ALTO RIESGO, TRATADOS QUIRÚRGICAMENTE.

Beatriz Bañuelos Marco

Directores: Dr. Francisco Javier Alves Ferreira

Dr. Alfredo Aguilera Bazán

Universidad Autónoma de Madrid, 2015

Para Amaya que siempre insistió en que escribiera un libro y para mis padres que tampoco se opusieron.

*One should always go toward the place for which there is no sign.
Henry Miller*

AGRADECIMIENTOS

Durante la larga carrera de Medicina siempre quise hacer una tesis y aunque elegí Urología como especialidad, siempre me interesó la Anatomía Patológica de manera especial. Disfruté de grandes docentes como el Dr. Gamallo, Dr. Alves y el Dr. Hardisson, a los cuales agradezco el haber despertado mi pasión por las cosas pequeñas, que dan al fin y al cabo sentido a la Medicina.

Al final el camino se hizo cuesta arriba con la primera idea y sin embargo, Javier siempre me dio su apoyo y su tiempo, los cuales agradezco enormemente, así como su flexibilidad y paciencia conmigo a lo largo de este camino.

En esta tesis, el factor oportunidad/visión tuvo una gran influencia, y en eso sin duda alguna, Jesús Díez del Servicio de Estadística fue uno de los motores líderes. Sin él, nada hubiera sido posible, ni si quiera ser consciente del gran trabajo que ya teníamos entre manos.

El Servicio de Urología me dotó siempre del ambiente idóneo para hacerme luchar por lo imposible. En especial Alfredo, que apostó siempre por mi, me hizo creer que era capaz y no contentó, me obligó a serlo. No podré agradecerlo suficiente.

Quiero agradecer también a todos los compañeros y amigos que aportaron de una manera u otra su grano de arena.

Por último, pero no menos importante; a mis padres por haberme enseñado la necesidad de ser constante y haber aguantado tanto al otro lado.

A Rok, por haber estado junto a mi largas tardes de trabajo y hacerlas más livianas. Detrás del trabajo de una mujer, a veces hay un gran hombre.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.

1. HISTORIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

1.1 Una enfermedad singular.....	11
1.2 El descubrimiento del PSA y su evolución.....	12
1.3 De La Bioquímica A La Clínica	13
1.4 Hormonodependencia.....	16
1.5 Prostatectomía.....	20
1.6 Radioterapia.....	22
1.7 Evolución De Los Tratamientos.....	23

2. EPIDEMIOLOGÍA

2.1 Incidencia, Factores de Riesgo y Mortalidad.....	25
2.2 Cribado y Detección Temprana.....	28

3. DIAGNÓSTICO.

3.1 Tacto Rectal y PSA	31
3.2 Biopsia Prostática	34
3.3 La Llegada de la Imagen.....	35
3.4 Diagnóstico Anatomopatológico	
3.4.1 Biopsia de próstata con aguja.....	36
3.4.2 Histopatología de especímenes de prostatectomía radical.....	39

4. ESTADIFICACIÓN

4.1 Clasificación TNM 2009.....	42
4.1.1 Estadificación T.....	43
4.1.2 Estadificación N.....	45
4.1.3 Estadificación M.....	47
4.2 Clasificación del Riesgo.....	49
4.3 Recidiva Bioquímica.....	50

5. CÁNCER DE PRÓSTATA DE ALTO RIESGO.

5.1 Definición.....	51
5.2 Tratamiento.....	52

II. MATERIAL Y MÉTODOS.

1. MATERIAL.

1.1 Pacientes.....	56
1.2 Datos recogidos.....	56

2. MÉTODOS.

2.1 Anatomía patológica: Biopsias de próstata.....	58
2.1.1 Recogida y procesamiento	
2.1.2 Clasificación Gleason en biopsia con aguja fina	
2.1.3 Técnica de Inmunohistoquímica	
2.2 Histopatología de especímenes de prostatectomía radical	60
2.2.1 Procesamiento de la pieza de prostatectomía...60	
2.2.2 Información que debe contener el informe de Anatomía Patológica.....	62
2.2.3 Gradación de Gleason.....	63
2.2.4 Técnica básica: hematoxilina-eosina.....	63
2.3 Descripción del estudio estadístico.....	64

III. RESULTADOS.

1. DESCRIPTIVO DE LA SERIE

1.1 Descriptivo Preoperatorio.....	67
1.2 Descriptivo Postoperatorio.....	69

2. CONTROL ONCOLÓGICO

2.1 Análisis de la Recidiva Bioquímica.....	74
2.1.1 Análisis de la RB por estadios patológicos.....	74
2.1.2 Análisis de la RB por TR, Gleason en la biopsia, uni-bilateralidad del tumor	76
2.1.3 Análisis de la RB por grado de Gleason en la pieza quirúrgica.....	79
2.1.4 Análisis de la RB por Linfadenectomía y Márgenes Quirúrgicos.....	81
2.2 Análisis de la Supervivencia Cáncer Específica (SCE).....	83
2.2.1 Análisis de la SCE: Tacto Rectal, patrón de Gleason en la biopsia y en la pieza quirúrgica.....	84
2.2.2 Análisis de la supervivencia: Estadios, márgenes quirúrgicos, linfadenectomía.....	87
2.3 Control Oncológico tras Recidiva bioquímica.....	91

3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

3.1 Análisis Multivariante de los factores que influyen en la RB.....95

3.2 Análisis Multivariante de los factores que influyen en la SCE.....97

4. ANÁLISIS DE LA CORRESPONDENCIA

ANATOMOPATOLÓGICA..... 98

IV. DISCUSIÓN.

1. DESCRIPCIÓN DE LA SERIE

1.1 Introducción104

1.2 Descriptivo de la Serie preoperatorio

1.2.1 Generalidades.....104

1.2.2 PSA.....105

1.2.3 El grado de Gleason en la biopsia.....106

1.2.4 Tacto Rectal e infraestadiaje clínico.....108

1.3 Descriptivo de la serie postoperatorio

1.3.1 El estadio patológico.....109

1.3.2 El índice de Gleason en la pieza quirúrgica y la correlación
Anatomopatológica.....110

1.3.3 Porcentaje Tumoral, lateralidad e infiltración perineural...112

1.3.4 Análisis de los Márgenes Quirúrgicos Positivos.....114

1.3.5 Linfadenectomía y su evolución en el tiempo.....115

2. CONTROL ONCOLÓGICO

2.1	Análisis de la Recidiva Bioquímica.....	118
2.2	Influencia del estadio patológico en la RB.....	118
2.3	Influencia del TR en la RB.....	121
2.4	Influencia del grado de Gleason en la RB.....	122
2.5	Influencia de la bilateralidad en la RB.....	125
2.6	Influencia de los márgenes quirúrgicos positivos en la RB.....	126
2.7	Influencia de la Linfadenectomía en la RB.....	128

3. SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA

3.1	Introducción.....	130
3.2	Influencia en la SCE del Tacto Rectal, PSA y patrón de Gleason.....	131
3.3	Influencia en la SCE del estadio patológico.....	133
3.4	Influencia en la SCE de los MQP.....	135
3.5	Influencia en la SCE de la linfadenectomía.....	136

4. CONTROL ONCOLÓGICO TRAS RECIDIVA BIOQUÍMICA

4.1	El papel de la terapia neo y adyuvante en el CaP de alto riesgo tratado quirúrgicamente.....	138
4.2	Tratamiento recibido tras la RB.....	140

V. CONCLUSIONES.

1. Generales.....144

2. Específicas.....146

VI. ANEXOS.....148

VII. CLAVE DE ABREVIATURAS.....149

VIII. BIBLIOGRAFÍA.....151

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1. HISTORIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

1.1. Una Enfermedad Singular

El aumento en la incidencia del cáncer de próstata ha llevado a importantes cambios en su diagnóstico y tratamiento durante el último siglo. Desde que en 1853, el cirujano J. Adams describió el primer caso de cáncer de próstata tras examen histológico, y en su informe lo hizo constar como “una enfermedad singular” hasta el día de hoy, en el cual constituye un importante problema de salud, han transcurrido más de 150 años y numerosos avances en la investigación. Este dramático aumento en el número de casos de cáncer de próstata puede ser atribuido a diversas causas: Por una parte, el cáncer de próstata no se distinguía de otros tipos de obstrucción urinaria hasta principios de 1900. Por otro lado, la incidencia de cáncer de próstata aumenta más rápido con la edad que en cualquier otro tipo de cáncer(1). El aumento de incidencia parece de alguna manera estar relacionado con el estilo de vida occidental: la incidencia de cáncer de próstata es significativamente menor en la población asiática comparado con la occidental y aumenta en hombres que han emigrado a países occidentales, mostrando algún tipo de efecto ambiental o dietético(2). Este aumento en la incidencia conlleva cambios en el diagnóstico y el tratamiento remarcables en los últimos 100 años. La forma de presentación clínica ha evolucionado con el tiempo, de manera que hace 50 años, el paciente típico era un hombre de 70 años, con metástasis en hueso y/o tejidos blandos al momento del diagnóstico. Característicamente estas lesiones eran voluminosas y en la histología, pobremente diferenciadas.

El diagnóstico en tan avanzado estado de la enfermedad, suponía la muerte de los pacientes en el plazo de 1-2 años. En los años 40, Charles Huggins demostró que el cáncer de próstata metastásico respondía a la terapia de bloqueo androgénico, lo cual presagiaba el comienzo de una nueva era en la terapia del cáncer de próstata (3).La castración médica se convirtió en el primer tratamiento sistémico para el cáncer de próstata, y , hasta el día de hoy, se mantiene como un puntal importante en su manejo.

1.2. El descubrimiento del PSA y su evolución.

El descubrimiento y uso de los marcadores tumorales han afectado positivamente la detección temprana, el diagnóstico y el estadiaje de muchos procesos malignos. Mediante la detección precoz los marcadores contribuyen a mejorar las tasas de éxito de curación. El tratamiento óptimo y la curación depende no solo de un diagnóstico preciso y temprano, sino también de un seguimiento fidedigno para una detección rápida de la recurrencia clínica. La identificación de nuevos marcadores y el desarrollo de herramientas sensibles para medirlos contribuirá a mejorar la tasa de curación.

Entre los procesos urológicos malignos, el cáncer de próstata se ha beneficiado del descubrimiento y uso de los marcadores tumorales. Desde su aparición en 1979, hasta su uso clínico desde finales de 1980, el PSA ha evolucionado como una herramienta inestimable para la detección, la estadificación y la monitorización del cáncer de próstata en hombres(2). Durante la era del PSA, la identificación del cáncer cuando todavía está confinado a la próstata supone la mejoría de las tasas de curación mediante técnicas tales como la prostatectomía radical o la radioterapia. Mientras la mayoría de los cánceres de próstata en los años ochenta y comienzo de 1990 se detectaban comúnmente a través de un tacto rectal anormal, un aumento del PSA, o ambos(4), hoy la mayoría de los cánceres de próstata aparecen como clínicamente no palpable (T1c) y con niveles de PSA entre 2.5 y 10 ng/mL. Su evolución demográfica y natural de la historia del cáncer de próstata tiene como resultado una migración de estadio a un proceso no palpable, clínicamente localizado.

Sin embargo, el comportamiento de estos tumores detectados en estadio T1c puede llegar a ser muy heterogéneo con una repercusión en la supervivencia muy diferente(4). Se necesitan métodos que mejoren la detección de cáncer de próstata clínicamente significativo.

A pesar del uso rutinario del PSA, la especificidad de este marcador sigue presentando limitaciones. Aunque el PSA es ampliamente aceptado como un marcador

de cáncer de próstata, es órgano específico, y no específico de la enfermedad. Desafortunadamente hay una superposición en los niveles de PSA entre hombres con cáncer y aquellos que presentan un proceso benigno. Así, la elevación de los niveles de PSA plasmático, podrían reflejar alteraciones de la próstata secundarias a cambios en la arquitectura de los tejidos, tales como cáncer, inflamación o hiperplasia benigna de próstata.

Hoy en día, niveles plasmáticos de PSA tan bajos como 2.6ng/mL se usan como límite para realizar biopsia guiada por ecografía transrectal. Aunque más del 30% de los hombres que presentan elevación del PSA pueden ser diagnosticados tras este procedimiento invasivo, hasta el 75-80% no presentan cáncer(2). En algunos casos la aguja de biopsia podría fallar en la toma de muestras representativas, con el consecuente fallo en la detección de un cáncer. En este punto, el uso de derivados del PSA, tales como densidad, velocidad, valores ajustados por edad, y más recientemente derivados moleculares han intentado mejorar el rendimiento del PSA.

Nos encontramos en medio de una crisis del marcador PSA debido a que sus especificaciones y sus derivados requieren complementos para mejorar su especificidad y para diferenciar cáncer de otros procesos benignos de la próstata. La investigación en la bioquímica del PSA supone avances que tienen potencial para contribuir a la detección y el manejo del cáncer de próstata. La comprensión de la biología molecular de la carcinogénesis marca el comienzo de una nueva era en la investigación del cáncer de próstata. La explotación de la oncología molecular y la aparición de nuevas técnicas ha provisto de herramientas innovadoras para el descubrimiento de nuevos biomarcadores. El uso de estas prometedoras pruebas de diagnóstico podría ser un instrumento no sólo para la detección sino de ayuda en la discriminación entre aquellos cánceres indolentes y aquellos agresivos(5).

1.3 De la Bioquímica a la Clínica

El marcador más notable en la familia de kalikreinas es el hK3, también conocido como PSA. Se identificó y se purificó por primera vez a final de los años 70 , pero su uso extendido en urología clínica no ocurrió hasta una década después(6).

En 1960, Flocks fue el primero en experimentar con antígenos en la próstata y 10 años más tarde Ablin anunció la presencia de la precipitación de antígenos en la próstata. En 1971, Hara aísla una proteína única en el fluido seminal, gamma-seminoproteína. Li and Beling, en 1973, aíslan una proteína, E1, del semen humano en el intento de encontrar un método nuevo que consiga el control de la fertilidad. En 1978, Sensabaugh identificó la proteína semen-específica p30, pero se probó que era similar a la proteína E1, y que la próstata era la fuente de ambas. En 1979, Wang purifica un antígeno específico del tejido prostático (Antígeno prostático). La forma pura de la proteína fue obtenida a través de purificación en columna y electroforesis en gel, más tarde en la década de los 90 se demostró que las proteínas previamente identificadas en plasma seminal (γ SM, p30) eran idénticas a la hallada por Wang et al.(7)

El PSA fue medido por primera vez cuantitativamente en la sangre por Papsidero en 1980, y (8). Aunque el mérito de purificar el PSA corresponde a Wang, otros científicos participaron en este importante hallazgo.

El uso del PSA ha mejorado enormemente la habilidad de los urólogos para estadificar el cáncer de próstata y también ha supuesto la posibilidad de tratar de manera temprana a aquellos pacientes que tras una primera intervención con intención curativa, presentan recidiva. Sin embargo, es en el screening y la detección temprana del cáncer de próstata, donde el uso del PSA ha tenido el mayor impacto en el campo de la urología, y ésta es a la vez el área más controvertida.

Ya en 1989 Myrtle(9) discutía la dificultad de establecer un rango normal de PSA, sugiriendo que el límite superior de la normalidad podría ser poco más que 4ng/ml, y que con valores entre 2 y 10ng/ml el aumento del PSA con respecto a su basal podría ser más útil clínicamente hablando que un valor de corte absoluto. Es interesante resaltar, que este tema todavía hoy es fuente de discusión.

Dos estudios supusieron un hito en la comunidad urológica respecto a la introducción del valor clínico del PSA para la detección del cáncer de próstata en la práctica clínica. Cooner et al examinaron 1807 hombres de 50-89 años de una población

de pacientes urológicos, de los cuales a todos se les realizó biopsia prostática si había alguna anomalía en el tacto rectal (TR) o lesión sospechosa en la resección transuretral de próstata (RTU-P)(10). Con una tasa global de detección del 15% (comparado con el 1-2% histórico con TR solamente), los autores demostraron el aumento de valor predictivo para cáncer, en relación al aumento del PSA entre los hombres con TR normal y alterado; sugiriendo que el PSA podría añadir importante información a aquella del TR en lo que respecta al riesgo de padecer cáncer de próstata. Basándose en sus hallazgos los autores recomendaron el uso conjunto de PSA y TR para evaluar el riesgo de la presencia de cáncer de próstata. La ecografía transrectal y la biopsia de próstata se recomendaron en aquellos hombres con TR sospechoso y PSA por encima de 4ng/ml, si había alguna anomalía en la ecografía. Este fue el primer estudio en evaluar cuidadosamente TR, PSA y TRUS para la detección del cáncer de próstata.

Posteriormente, Catalona et al(11) evaluaron el PSA, TR y la ecografía transrectal para la detección del cáncer en 1653 voluntarios sanos, mayores de 50 años. Las conclusiones del estudio demostraron que el TR y la ecografía transrectal fallaron en detectar 37% y 43% de los cánceres respectivamente. El PSA fue el test con menor tasa de error y combinado con TR presentó menor tasa que cualquiera de las otras combinaciones de 2 tests. Inmediatamente después, comienza la polémica sobre el comportamiento del test, su sensibilidad y su especificidad, y sobre todo, el valor del PSA en reducir la mortalidad atribuible al cáncer de próstata. Principalmente se observó una limitación en la especificidad (test falso-positivo), dado que el aumento de volumen prostático ocasiona un aumento de PSA y su prevalencia es mayor que la del cáncer de próstata.

Esto condicionó la búsqueda de métodos que mejoraran la especificidad del PSA, los cuales incluían ajustes de PSA con respecto a la edad, al volumen prostático (densidad del PSA) y evaluar los cambios a lo largo del tiempo (velocidad de PSA).

En la década siguiente, Gann et al anunciaron la primera evaluación del riesgo de cáncer de próstata usando un valor basal del PSA, enfatizando las limitaciones de concentrarse en un valor absoluto(12).

En el estudio de 2004 de D'Amico en 1095 hombres, una velocidad de PSA mayor de 2ng/ml al año previo al tratamiento, se asocia con un tiempo menor de supervivencia cáncer específica($p<0.001$) y global ($p=0.01$). También el PSA al diagnóstico, Gleason 8-10, y un estadio clínico T2 predicen un menor tiempo de supervivencia cáncer específica. En aquellos hombres que presentaron una velocidad mayor de 2ng/ml/año de PSA el riesgo de muerte cáncer específica y global, permanecía influenciado siete años después de la PR, por los valores de PSA, Gleason y T preoperatoria.(13)

En el estudio prospectivo de 2009 de Loeb et al, (14) con 1806 pacientes, se analizaron las variables PSA, PSA V, PSA DT, edad y fecha del diagnóstico. Añade que incluso 10-15 años antes del diagnóstico (cuando el PSA en la mayoría de los hombres es menor de 4ng/ml), la velocidad del PSA se asocia con la supervivencia cáncer específica hasta 25 años después. PSAV ≤ 0.35 ng/ml anual, tiene una supervivencia cáncer específica del 92% comparado con 54% en hombres con PSAV >0.35 ng/ml por año.

1.4 Hormonodependencia

El concepto de la ablación androgénica en el control de la enfermedad prostática se remonta a 1786, cuando el cirujano John Hunter describió las variaciones estacionales con respecto al tamaño de los testículos y de la glándula prostática en animales. Concluiría posteriormente, que había una conexión directa entre los testículos y los órganos sexuales secundarios, basándose en los efectos de la castración. Más tarde, en el siglo XIX se publicaron informes que describían un vínculo entre los testículos y la glándula prostática. En 1983, el cirujano de Filadelfia W.White midió los cambios en la próstata de perros, después de castrarlos, hallando atrofia de los elementos glandulares y una disminución en el peso de la misma. Abogó por la castración como tratamiento para la disfunción urinaria de carácter obstructivo. Un gran número de informes sobre la eficacia de la castración fueron publicados con resultados contradictorios, que pudieron deberse a la falta de distinción entre cáncer e hiperplasia benigna de próstata(2).

A principios del siglo XX, los experimentos con animales establecieron la relación entre la hipófisis, los testículos y la próstata. En 1935, el grupo de Clyde Deming de Yale halló en primates que la castración causaba una disminución el tamaño de la próstata normal, pero no tenía efecto en la hiperplasia benigna de próstata (HBP) en humanos. Unos años más tarde, Robert Moore y Allister McLellan hallaron que las inyecciones de estrógenos producían cambios atróficos en el epitelio prostático, pero tampoco encontraron cambios en la HBP(15).

A finales de 1930, Ethel Gutman y Alexander Gutman informaron que los niveles de fosfatasa ácida sérica aumentaban en pacientes con cáncer de próstata metastásico. Durante este periodo, Charles Huggings estableció un método para medir el efecto de varias manipulaciones hormonales en la función prostática(16). Encontró que la castración o la administración de estrógenos resultaba en la atrofia glandular, la cual se podía revertir tras la re-administración de andrógenos. También demostró en perros, que la producción de fosfatasa ácida disminuía tras la ablación androgénica. Determinó por tanto que la castración o la administración de estrógenos producía una rápida disminución del agrandamiento prostático de perros viejos. A continuación, estudió los efectos de la castración en hombre con HBP y halló una reducción en los niveles de replicación células epiteliales prostáticas.

El efecto beneficioso de la ablación androgénica en el cáncer de próstata metastásico no fue evidente hasta 1941, cuando Huggings y Clarence Hodges trataron estos pacientes con castración o terapia estrogénica. Para monitorizar el tamaño de la próstata y la eficacia terapéutica, midieron los niveles de fosfatasa ácida sérica. Concluyeron que el cáncer de próstata se influencia por una actividad androgénica en el cuerpo, al menos con respecto a la fosfatasa sérica, la diseminación del carcinoma de próstata es inhibida por la eliminación de andrógenos, a través de la castración o de la neutralización de su actividad por la inyección de estrógenos(16).

Ese mismo año, Huggings *et al* publicaron un segundo artículo describiendo los efectos de tratar el cáncer de próstata avanzado mediante cirugía o castración médica, por medio de estrógenos orales (stilbesterol)(3). Siendo por lo tanto, el primero en

usar un abordaje sistémico para tratar el cáncer de próstata. La castración convino en un aumento del peso, del apetito y del hematocrito y, lo más resaltante, los pacientes presentaron menor dolor. El reconocimiento de la importancia de estos descubrimientos se tradujo en el premio Nobel de Fisiología y Medicina que fue otorgado a Huggins en 1966.

El descubrimiento de los efectos beneficiosos de la ablación androgénica conllevaría mayores estudios clínicos que evaluaran la castración en hombres con cáncer de próstata avanzado. Uno de los estudios más importantes fue un estudio randomizado que comenzó en el año 1960 y que se organizó por Veterans Administration Cooperative Urologic Research Group (VACURG). Este estudio comparaba los efectos de tratar cáncer de próstata en pacientes con el estrógeno oral dietilbestrol (DES), y que concluía que el tratamiento con DES era tan efectivo como la orquiectomía en el tratamiento del cáncer de próstata.

En 1960, dos principales problemas asociados a la terapia hormonal sistémica se hicieron evidentes. El primero se relacionaba con hallazgos, tales como los del VACURG, en el cual se revelaba que la disminución de valores de testosterona sérica con el estrógeno oral causaba toxicidad cardiovascular y tromboembólica significativa. Como añadido, se puso de manifiesto que la castración androgénica no era suficiente para curar completamente a los pacientes con cáncer de próstata avanzado. Incluso Huggins, como conclusión de su primer artículo en la descripción de la ablación androgénica anotó, “ es cierto que en muchos casos, la regresión de la neoplasia no es completa”(3).

Conociendo que además de los testículos, la glándula adrenal produce niveles bajos de andrógenos, Huggins y W.W.Scott, determinaron que la adrenalectomía bilateral en hombres que no respondían a la terapia de castración podría disminuir el crecimiento del cáncer, pero sin embargo estos tumores volvieron a crecer (17). La realización de hipofisectomía obtuvo hallazgos similares.

Durante el periodo comprendido entre 1960-1980 se desarrollaron tratamientos hormonales para bloquear la producción androgénica adrenal o la inhibición de la interacción androgénica. Dos años antes de la publicación de los resultados del

VACURG, Andrew Schally había determinado ya la estructura de la hormona hipotalámica conocida como hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) y desarrolló maneras de sintetizarla (2).

Se encontró que la administración de agonistas de la LHRH producía un aumento transitorio en los niveles de testosterona, (testosterone flare) el cuál causaba dolor y síntomas obstructivos. Schally et al. sin embargo, hallaron que la administración crónica de los agonistas de la LHRH producía efectos inhibitorios, regulando a la baja los receptores para LHRH de la hipófisis, lo cual conllevaba la supresión de niveles de la hormona estimulante de folículos circulante y de LH. Esto resultaba en disminución de los niveles de testosterona, iguales a aquellos producidos por la castración. Tras su estudio en ratas, Schally concluyó que aquellos pacientes tratados con dosis diarias de agonistas de LHRH presentaban una disminución del 75% en los niveles de testosterona y una disminución o normalización de los niveles de fosfatasa alcalina sérica (FAS), y lo más importante, una reducción importante en el dolor óseo asociado al cáncer. En 1977, Schally recibió el premio Nobel de Fisiología y Medicina por este importante trabajo(2).

Posteriormente siguieron investigaciones y trabajos en la terapia hormonal, y se desarrollaron numerosos agonistas de LHRH, los cuales demostraron ser tan efectivos como el DES en el tratamiento del cáncer de próstata(18) También presentaban efectos secundarios, pero no tan graves como el aumento de eventos tromboembólicos asociados con la terapia estrogénica.

Esto llevó al desarrollo de terapia de larga duración para estos agonistas, que se diseñó para liberar la dosis del péptido durante varios meses. Estos fármacos fueron evaluados en un número extenso de ensayos randomizados que compararon las diferentes terapias de ablación androgénica. Estos estudios revelaron que todos los abordajes son igual de efectivos, reduciendo el crecimiento del tumor en un 70-80% de los pacientes sintomático.

Al final de los años sesenta el receptor androgénico se descubrió y caracterizó por 3 grupos independientes S. Liao, N. Bruchofsky and I. Mainwaring(19). Esto lleva al descubrimiento del bloqueo del receptor androgénico y de la ciproterona, un

antiandrógeno puramente esteroideo, que inhibe competitivamente la unión de dihidrotestosterona o testosterona al receptor. Posteriores modificaciones fueron necesarias para paliar las limitaciones de la ciproterona y finalmente los antiandrógenos esteroideos fueron siendo remplazados por los no esteroideos. Así en 1970 se descubre la flutamida, y posteriormente bicalutamida y nilutamida. Estos agentes presentaban menores efectos secundarios sobre la libido o la potencia sexual que los anti-andrógenos esteroideos, y los agonistas LHRH.

A pesar del desarrollo de estos nuevos fármacos, se hizo evidente que ninguno de los abordajes era capaz de curar por sí mismo los pacientes con cáncer de próstata avanzado. Es así como surge la terapia combinada, como un paso lógico propuesto por Ferdinand Labrie et al(20).

La conclusión final de estos estudios, es que aunque la terapia androgénica conlleva una paliación de la enfermedad significativa en la mayoría de los pacientes, no es nunca curativa. Estos hallazgos son compatibles y consistentes con el hecho de que los cánceres de próstata se componen de un conglomerado de células andrógeno dependiente y andrógeno independientes, las cuales no son eliminadas, no importa lo precozmente que se inicie el tratamiento, ni si es completo. Este descubrimiento lleva a estrategias alternativas que pretenden minimizar la duración de la ablación androgénica o retrasar la terapia hasta la evidencia clara de metástasis o dar terapia intermitente.

1.5 Prostatectomía

Históricamente, la cirugía de la próstata se realizaba en su inicio para aliviar los síntomas de la obstrucción urinaria. Antes del siglo XX, hubo casos esporádicos de escisión quirúrgica de masas prostáticas. Sin embargo no había una técnica sistematizada para esta cirugía hasta el trabajo pionero de Hugh Hampton Young, quien en 1904, en el John Hopkins Hospital realiza su primera prostatectomía perineal radical(2). Esta técnica se convirtió en el método estándar de prostatectomía durante los siguiente 40 años.

Inicialmente, el procedimiento se realizaba primariamente como terapia paliativa, más tarde vinieron los intentos de conseguir una resección curativa. Varias décadas después, la resección transuretral de próstata (RTU-P) se convirtió en la terapia preferida para el alivio sintomático de la obstrucción atribuida al cáncer de próstata.

El siguiente avance quirúrgico llegó en 1945 cuando Terence Millin introdujo el abordaje retropúbico para la enucleación prostática. Este abordaje ofrecía ventaja significativa sobre el enfoque perineal porque era más fácil de aprender y permitía acceso a los ganglios linfáticos, los cuales son útiles para la estadificación del tumor.

Aunque las mejoras en la técnica fueron menores durante los 40 años siguientes, la prostatectomía no se realizaba frecuentemente porque los pacientes quedaban impotentes debido al procedimiento y a la complejidad del mismo. El siguiente avance importante ocurre en 1983 cuando Patrick Walsh desarrolla una técnica modificada para la prostatectomía radical basada en un abordaje anatómico que mejorará el control del sangrado. A la vez, se evitaba la lesión de los haces neurovasculares que inervan los cuerpos cavernosos del pene (5) , manteniendo a su vez márgenes quirúrgicos adecuados.

Evolución de la prostatectomía mínimamente invasiva.

Al final de 1970 y principios de 1980 varios estudios anatómicos realizados en cadáveres de fetos y adultos proporcionaron un importante entendimiento acerca de la anatomía periprostática, especialmente sobre el complejo venoso dorsal, y el esfínter estriado uretral. Estas observaciones trajeron un nuevo enfoque a la prostatectomía radical con una consecuente reducción en la morbilidad operatoria. Posteriormente, la prostatectomía radical con preservación de haces neurovasculares ha sostenido un papel fundamental en el manejo del cáncer de próstata localizado durante más de 2 décadas. Schuessler realizó la primera prostatectomía radical laparoscópica (PRL) en 1997. En su series de 9 pacientes la duración oscilaba entre 8-11 horas, y la estancia hospitalaria 7.3 días de media. Al principio no se pudo definir ventajas significativas por lo que tampoco se tradujo en la adopción de la técnica de manera inmediata. Fueron los

avances en tecnología y la estandarización de la técnica, lo que facilitó su propagación a los diferentes servicios de urología.

1.6 Radioterapia

A principios de siglo XX aparecieron los primeros informes sobre el uso de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de próstata localizado. En un inicio éstos estaban limitados a la introducción de radio en la uretra y en el recto como una medida paliativa alternativa a la cirugía. Con el tiempo se pasó a enlentecer el crecimiento del tumor mediante la inserción de agujas con contenido en radio en la próstata transperinealmente, o transrectalmente o transvesicalmente. Hasta 1970 no se muestra un verdadero interés en la braquiterapia, cuando Willet Whitmore describe una técnica de implante de manera abierta, usando I^{125} . Aunque la idea de la técnica era atractiva, la mayor parte de las veces la distribución de la radiación era heterogénea. Ésto conllevaba complicaciones graves y una alta tasa de fallo local(2).

En 1983 H.Holm describe una técnica de implante de semillas radioactivas en la próstata, bajo visión de ecografía transrectal. Hoy en día, la braquiterapia se considera útil y segura y ha emergido como un abordaje común en el tratamiento del cáncer de próstata localizado(21). Desde entonces no ha habido estudios randomizados que comparen la braquiterapia con otros métodos curativos, los resultados conocidos provienen de estudios no randomizados. Sin embargo, los estudios recientes sugieren que la braquiterapia a altas dosis actual (HD braquiterapia) en comparación con la radioterapia externa, "External Beam Radiotherapy" (EBRT), presentan los mismo resultados con respecto a periodo libre de recidiva bioquímica.

La EBRT se usaba inicialmente como un añadido al radio intersticial, debido a que los sistemas de dispensación no eran los adecuados para permitir el tratamiento definitivo. Tras la aparición de la hormonoterapia en 1940, se pierde interés en la EBRT hasta 1950 cuando aparecen máquinas de cobalto de mayor energía, las cuales podían penetrar a niveles más profundos. Las primeras series de cáncer de próstata tratados

con CO^{60} fueron en pacientes con enfermedad irreseccable. Poco después Juan Del Regato presenta una serie con un pequeño número de pacientes los cuales, aparentemente se curan tras terapia con CO^{60} . Al final de 1950, el trabajo pionero de Malcolm Bagshaw revela la posibilidad de curación del cáncer de próstata con la radioterapia (2).

Durante las siguientes décadas, se desarrollan nuevos tipos de radiación y también aceleradores de alta energía. Mientras el ortovoltaje y las unidades de CO^{60} depositan la máxima dosis 1.25cm por debajo de la piel, estos aceleradores dispensan una dosis máxima de radiación 15 cm por debajo de la piel(5). Además, el uso de múltiples campos de manera conformacional, y también la radioterapia guiada por imagen y de intensidad modulada, minimizó la cantidad de radiación recibida por el recto, y esto a su vez la tasa de proctitis radio inducida. El segundo gran avance, ocurre al introducir las técnicas guiadas por imagen, lo que permite distribuir dosis altas de radiación en la próstata, a la vez que se evita esta en los tejidos inter y yuxtapuestos. La mejora en la capacidad del procesamiento de datos, como por ejemplo la tomografía, resulta en la mejora de estos planes de tratamiento conformacionales con la introducción del 3D.

Posteriormente, varios estudios randomizados muestran que la radioterapia a dosis escaladas (76-80 Gy) tiene un impacto en la supervivencia a 5 años, sin embargo no han mostrado que mejora la supervivencia global(22). Recientemente se ha visto el efecto beneficioso de la combinación de terapia de ablación androgénica con radioterapia.

1.7 Evolución De Los Tratamientos.

Históricamente, las opciones principales de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, incluían prostatectomía radical, radioterapia, y vigilancia activa u observación. Con excepción de la PR y la observación, faltan estudios prospectivos y randomizados que comparen la eficacia de las terapias primarias para el cáncer de próstata. La observación (Watchful Waiting) también conocido como

tratamiento diferido es un término que surge en la era pre-PSA y se refiere a diferir el tratamiento hasta la progresión local o sistémica, con sintomatología que obliga a medidas paliativas de la misma, como RTUP para la obstrucción urinaria, y radioterapia y hormonoterapia para las metástasis.

Entre 1989 y 1999 se llevó a cabo el Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4)(23) con 695 pacientes randomizados en estadio clínico T1-T2 en observación o tras PR. Comenzó después de la introducción del PSA en la práctica clínica pero solo el 5% de los hombres se diagnosticaban por screening. Este estudio tras un seguimiento medio de 12.8 años muestra una disminución significativa en la mortalidad cáncer específica, mortalidad global, y riesgo de progresión metastásica y local en aquellos pacientes tratados con PR respecto a observación. Sin embargo en el estudio prospectivo PIVOT(Prostate Intervention Versus Observation Trial), que sigue hasta enero del 2010 a 731 hombres reclutados entre noviembre de 1994 y enero de 2002; y asignados de manera aleatoria a prostatectomía radical o a observación, no se halló diferencia significativa entre los dos tratamientos con respecto a la Mortalidad Global (MG), y a la supervivencia cáncer específica (SCE)(24).

Respecto a la vigilancia activa, se concibe con el objetivo de reducir el ratio de sobre-tratamiento en aquellos pacientes con cáncer de próstata clínicamente confinado y de muy bajo riesgo. Los únicos datos disponibles hoy en día responden a ensayos clínicos randomizados con un seguimiento menor a 10 años.

Un ensayo clínico multicéntrico de vigilancia activa versus tratamiento inmediato se abrió en Estados Unidos en 2006 y sus resultados se esperan en 2025. Choo et al. fueron los primeros en anunciar un protocolo prospectivo sobre vigilancia activa(25).

Un mayor seguimiento (tiempo medio 6.8 años; ratio 1-16 años) se encuentra en la serie de Klotz, que con 452 pacientes de bajo riesgo informa de una supervivencia global del 68% con una supervivencia específica de la enfermedad del 97.2% y el 62% de los hombres todavía vivos y en vigilancia activa. Sin embargo, un total de 30% de

pacientes se someten a un tratamiento radical, más de la mitad debido a aumento del PSA o progresión del Gleason(26).

Las dudas respecto a los tratamientos convencionales han hecho que aparezcan diferentes modalidades terapéuticas, como la crioterapia, ablación, etc. En 1996 la American Urological Association (AUA) reconoce la crioterapia como una opción terapéutica para el cáncer de próstata y retira la etiqueta de “en investigación” de este procedimiento. A finales de 2008 , la AUA emite una declaración consensuada de la práctica de la crioterapia como opción de tratamiento en aquellos pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado.

El panel de consenso concluye que la criocirugía es una opción de tratamiento establecida para hombres con cáncer de próstata órgano-confinado, recientemente diagnosticado, o radio recurrente. Además, concluye que los avances en crioterapia, como monitorización con ultrasonido, el uso de sensores térmicos múltiples han permitido una congelación de la próstata más eficiente y a la vez, la reducción de daños colaterales a los tejidos adyacentes. La crioterapia ofrece a los pacientes un tratamiento mínimamente invasivo con baja morbilidad, mínima pérdida de sangre, estancia hospitalaria corta, buena recurrencia libre de enfermedad y tasas altas de biopsias negativas post tratamiento(2).

2. EPIDEMIOLOGÍA

2.1 Incidencia, Factores de Riesgo y Mortalidad

El cáncer de próstata es el cáncer más común de hombres de edad avanzada en Europa. Debido a que la proporción de hombres de edad avanzada es mayor en países desarrollados, es en estos dónde el cáncer de próstata es un mayor problema de salud.

La incidencia es mayor en el norte y oeste de Europa (>200 por 100.000), mientras que en el resto, la incidencia sigue en aumento(27). A pesar que hay una diferencia significativa entre la supervivencia de aquellos hombres que pertenecen al

este de Europa y los que no, la supervivencia global ha aumentado de un 73.4% en 1990-2001 a un 83.4% en 2005-2007(28).

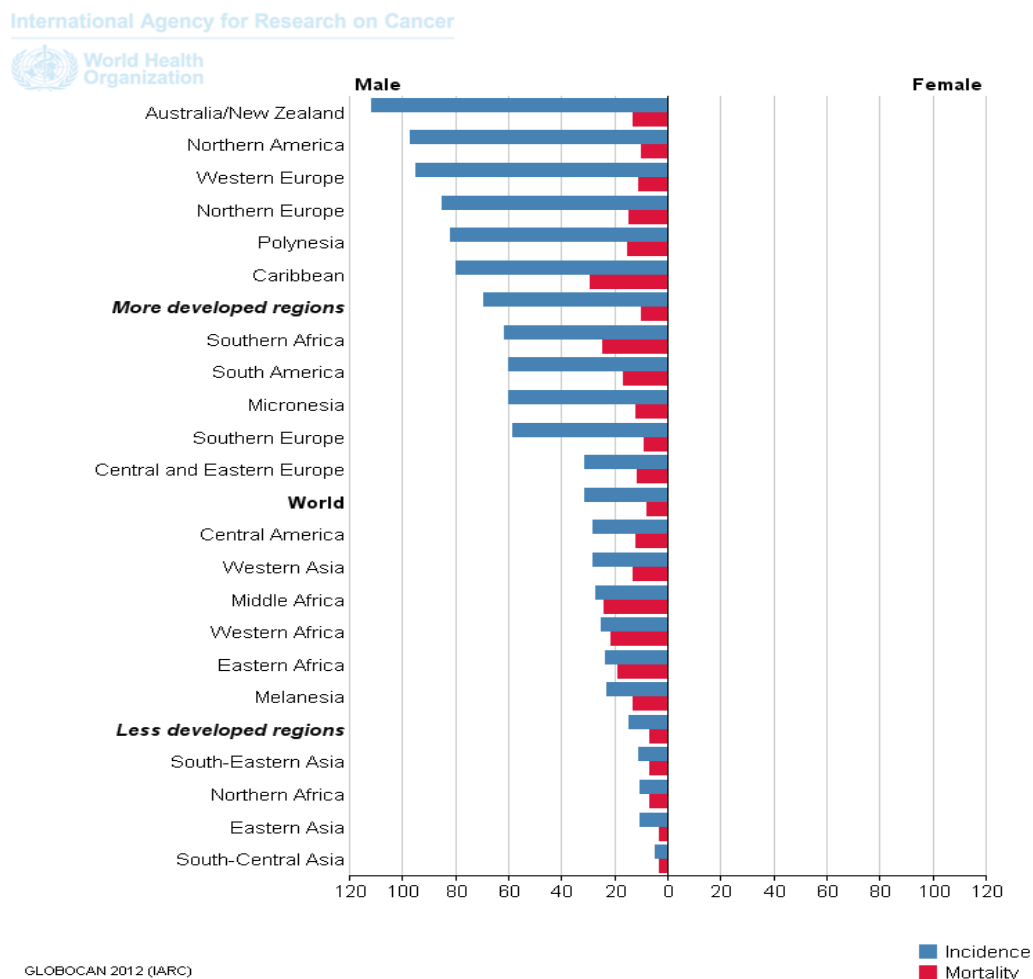
El aumento de la esperanza de vida conlleva un aumento de la incidencia del cáncer de próstata, y por lo tanto es esperable que aumente la carga económica del mismo en Europa(29), estimándose que excede los 8.3 billones de euros en el 2009. La incidencia presentó un pico de aumento en 1992 (aproximadamente 5 años después de la introducción del screening mediante PSA), cayó hasta 1995 (efecto atribuido al “cull effect” de haber sido identificados previamente aquellos cánceres no conocidos en la población y el retorno a la línea basal, cuando no se identifican nuevos individuos entre aquellos que ya pasaron el screening)(30) y volvió a aumentar lentamente

La incidencia del cáncer de próstata varía debido a la raza/etnia, el aumento de edad y la herencia. Si un familiar de primer grado tiene cáncer de próstata(CaP) el riesgo aumenta al menos por dos, llegando incluso a aumentar de 5-11 veces si más de un familiar está afectado(31). Un 9% de los pacientes tienen cáncer de próstata hereditario, el cual se define como 3 o más familiares afectados o al menos dos que hayan desarrollado tempranamente la enfermedad (32). La incidencia varía ampliamente entre diferentes áreas geográficas, siendo más común en Estados Unidos, norte de Europa y sudeste asiático, así como en hombres afroamericanos(33). Si los habitantes cambian de área geográfica, el riesgo de cáncer de próstata también varía, sugiriendo que podría estar relacionado con cambios ambientales, dietéticos y socioculturales(34)(35). No hay evidencia actual que sugiera que las intervenciones dietéticas prevengan el cáncer de próstata, como indica el resultado de the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)(36) (37).

El cáncer de próstata, es la cuarta causa más común de cáncer en ambos sexos, la segunda en hombres y la quinta causa de muerte en hombre, con 1.1.millón de hombres diagnosticados en 2012 y 307.000 muertes acontecidas. El 70% de los cánceres se diagnostican en hombres de las regiones más desarrolladas, sin embargo la mortalidad no va paralela. **Figura 1.** La incidencia puede llegar a variar hasta 25 veces debido al screening con el PSA y la subsiguiente biopsia, que se han convertido en la práctica diaria de las regiones donde se halla mayor incidencia (Australia, Nueva Zelanda,

Norteamérica, y en el este y norte de Europa). Dado que el PSA tiene mayor efecto en la incidencia que en la mortalidad, se ve menor variación en la tasa de mortalidad que la que se observa en incidencia, con mayor número de muertes en los países menos desarrollados que en los más desarrollados (165.000 y 142.000 respectivamente). La mortalidad en la población negra es mayor (Caribe 29/100.000, África subsahariana 19-24/100.000), muy baja en Asia (2.9/100,000 en el Asia Sur-Central) e intermedia en America y Oceanía.

Figura 1. Incidencia y mortalidad por regiones



La incidencia de cáncer de próstata ocupa el primer puesto en Europa con 417,124 nuevos diagnósticos en 2012. En el estudio de López-Abente entre los años 1952-2011, España presenta un cambio único en 1990, en el cuál pasa de una incidencia estable (0.5%) a un aumento de 16 veces (8.6% por año). Este cambio en la

incidencia se acompaña de un cambio en la mortalidad en 1998 (8 años después). En 2008 hubo otro aumento sin significación estadística en la mortalidad.

En España se registraron un total de 4087 casos nuevos de cáncer de próstata en 25 centros para una población de 4.933.940 hombres, lo que correspondería a 19.107 casos nuevos al año. La tasa de incidencia estimada estandarizada a población española de es 82,27 por 100.000 varones en 2010, siendo la Comunidad de Madrid la aquella con tasa de incidencia mayor, 92,29(38). Los registros mundiales varían de 1.3-268.8 por 100,000 habitantes (39). Se ve como la mortalidad atribuible al cáncer de próstata aumenta exponencialmente con la edad. La edad media en España fue de 69 años, la mediana de PSA 8 ng/ml. El 56,5% presentaron Gleason total <6, el 26,7%=7 y el 16,8%>7. Según la clasificación de D'Amico el 90% presentaban enfermedad localizada.

La detección temprana conlleva un sobrediagnóstico y sobretratamiento, con consecuencias sobre la mortalidad. De momento no se conoce la magnitud del problema en España, aunque se puede estimar que la magnitud del sobre diagnóstico en nuestro país podría asimilarse a los datos de los países vecinos. Cualquier avance en el diagnóstico de estos tumores repercute en el mejor manejo y pronóstico, el cual se traduce en un descenso en la mortalidad. Este descenso en la mortalidad, ocurre con un lapso de 8 años tras el aumento en la detección. Este lapso de tiempo también se ve en el cáncer de mama, y podría indicar el periodo necesario para la generalización de métodos de detección temprana para traducirse en un aumento en la supervivencia y , por extensión en un descenso en la mortalidad.

2.2 Cribado y Detección Temprana

El cribado de población se define como el examen sistemático de hombres asintomáticos (considerados en riesgo), que responde a una campaña de salud por parte de las autoridades. En cambio, el cribado oportunista o la detección temprana consiste en casos individuales, que son generalmente iniciados por la propia persona o su médico. Ambos buscan la reducción de la mortalidad y mantener la calidad de vida. Parece que la reciente disminución de la mortalidad en los Estados Unidos podría

considerarse debida parcialmente a la agresiva política de screening(40), sin embargo a día de hoy no se puede decir que haya evidencia de nivel 1 acerca de la reducción de la mortalidad debida al screening(41).

El screening del cáncer de próstata es uno de los temas más controvertidos en urología. La literatura sobre este tema es amplia, pero se puede resumir en la revisión de la Cochrane publicada en 2013(41), donde encontramos que el screening se asocia a un aumento en el diagnóstico (RR: 1.3; 95% IC: 1.02-1.65), a mayor cáncer localizado (RR: 1.79; 95% IC: 1.19-2.70) y menos avanzado (T3-4, N1, M1) (RR: 0.80; 95% IC: 0.73-0.87). Sin embargo, del resultado de cinco estudios randomizados no se demuestra beneficio en la supervivencia cancer específica (RR: 1.00; 95% IC: 0.86-1.17), ni en la supervivencia global (RR: 1.00; 95% IC: 0.96-1.03).

Con 11 años de seguimiento medio, los resultados del ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer)(42) muestran una reducción de la mortalidad cáncer específica del 21%, estadísticamente significativa (29% tras ajuste de compliance), para aquellos hombres en el brazo del estudio sometidos a screening, acompañado de un 23% de impacto negativo en la calidad de vida, sin embargo tampoco se pudo demostrar un aumento de la supervivencia global. El screening de CaP, lleva asociado un aumento del sobre diagnóstico, y por lo tanto, una repercusión sobre la calidad de vida. En datos económicos, este es costo-efectivo cuando se realiza en hombres entre 55-59 años y se limita a 2-3 test, sin embargo a partir de 63 años es menos costo-efectivo debido al impacto sobre la calidad de vida (disminución de los años de vida ajustados por calidad; QALYs)(43).

Debido a esto, una estrategia adaptada al riesgo e individualizada es lo que se debe ofrecer a un hombre con una esperanza de vida de al menos 10-15 años, e incluso en ese caso, se incurre en un sobre-diagnóstico. Es aquí donde es difícil encontrar qué cohortes de hombres podrían beneficiarse de un diagnóstico temprano, tomando en cuenta los riesgos y beneficios.

Aquellos hombres mayores de 50 años, o mayores de 45 con historia familiar de CaP, o afroamericanos, tienen mayor riesgo de padecer CaP(44). Pero respecto a la mortalidad o a la posibilidad de presentar una enfermedad metastásica, son los

hombres con PSA >2ng/ml a los 60 años o con PSA >1ng/ml a los 40 años(45). Entonces, parece que el PSA puede ayudar en la detección de estas subpoblaciones de hombres con mayor riesgo de morir de cáncer de próstata, pero una vez más no se puede probar el beneficio a largo plazo de estas estrategias.

A día de hoy, el screening mediante el PSA se halla en entredicho, pero es una controversia que le acompaña desde su descubrimiento. Desde la recomendación de la United States Preventive Services Task Force en 2012(46) de abandonarlo, hasta la defensa de la Asociación Urológica Americana del mismo y la calificación de la anterior estrategia de irresponsable e inapropiada, no ha habido más que intentos de encontrar un punto medio. Sin embargo, la mayor controversia se halla en el sobretratamiento de la enfermedad, ya que es más usual que un hombre muera con ella que de ella.

Y, precisamente ese es el dilema en el screening del cáncer de próstata. El mensaje que se deduce del The prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT), que a pesar de no ser un estudio perfecto deja clara una idea, aquellos hombres con cáncer de próstata localizado no presentan reducción en la mortalidad cáncer específica o global tras la prostatectomía radical, comparado con aquellos que se sometieron a observación(24).

Tampoco el estudio PLCO en el que estudiaron 76.693 hombres entre 55-74 años en 10 centros de U.S, se encontró diferencia en la mortalidad atribuida al cáncer de próstata entre los grupos, con una incidencia de 2 muertes por 10.000 personas en el grupo de screening y 1.7 por 10.000 en el grupo control (R.R 1.13,95% IC 1.16-1.29)(47). Sin embargo, una de las críticas a este estudio es el corto seguimiento medio (7 años), considerando la evolución natural de la enfermedad. La otra, es que casi la mitad de los hombres del grupo control se hicieron al menos un test de PSA fuera del estudio.

Como ya hemos mencionado, el ERSPC sí demuestra una disminución en la mortalidad cáncer específica pero no en la supervivencia global. Además, pone de manifiesto que para prevenir una muerte por cáncer de próstata se debería realizar el screening a 781 hombres y tratar 27 pacientes, estos datos han cambiado a medida que

el tiempo de seguimiento de la cohorte ha pasado de 9 a 13 años (42)(48).

Así, estos estudios ponen de manifiesto dos puntos clave sobre el cáncer de próstata y en particular sobre el screening. El cáncer de próstata es un proceso indolente, con una mortalidad cáncer específica baja, y segundo, la morbilidad que supone el tratamiento debe ser considerada seriamente antes de realizar una evaluación poblacional. Desde un punto de vista de salud pública, el screening en masa del CaP no está indicado, sin embargo de manera individual sí es posible el diagnóstico temprano, basado en TR y PSA. El screening individual requiere que el paciente esté completamente informado y que participe en el proceso de toma de decisiones con su médico, de manera que se discutan los pros y contras, teniendo en cuenta los factores de riesgo del paciente, la edad y la esperanza de vida. La edad y el PSA basal son importantes en el seguimiento. La actual tendencia es que debe ser un seguimiento adaptado al riesgo individual y basado en el PSA inicial; cada 2 años para aquellos inicialmente en riesgo o posponerlo hasta los 8 años en aquellos que no se encuentran en riesgo. (LE:3; GR:A)(22).

3. DIAGNÓSTICO

3.1 Tacto Rectal y PSA

Durante casi un siglo, el tacto rectal era la única herramienta disponible para el diagnóstico del cáncer de próstata. La mayoría de los cánceres de próstata están localizado en la zona periférica de la próstata y podrían detectarse con TR si el volumen es igual o mayor a 0.2ml. Aproximadamente en el 18% de los pacientes , el CaP se detecta por un TR sospechoso , independientemente del PSA(49). El TR sospechoso, acompañado de un nivel de PSA > 2ng/ml tiene un valor predictivo positivo (VPP) variable dependiendo de la literatura. Roberts et al(50) estiman en un 18% el VPP. En el trabajo de Schroder et al(51) el TR solo detectó el 55.8% de los cánceres, con una tasa de detección del 17,3% en el grupo de PSA<4ng/ml. En aquellos cánceres detectados por TR aislado se ve que hay un incremento del riesgo de enfermedad no órgano-

confinada, 20% de los detectados en el trabajo de Okotie(52) y también, mayor índice de Gleason (20%) y se considera indicación para biopsia. Una proporción substancial de cánceres detectados por TR con niveles de PSA <4ng/ml presentan características clínicamente agresivas. Hay indudablemente un elemento de variabilidad inter-examinador, en el examen clínico de la próstata. Smith y Catalona(53) establecen que entre urólogos la reproductibilidad del TR es del 84%. Aunque sea un elemento subjetivo del examen clínico, hay suficiente evidencia que indica que el TR anómalo es un buen predictor de cáncer de próstata, y Borden et al(54) describen que un TR sospechosos es un predictor independiente de cáncer de próstata de alto riesgo. La omisión del TR del screening puede comprometer el futuro tratamiento, dado que cánceres que en el momento de detectarse con el TR son curables, podrían tener peores resultados si se espera a que el PSA se eleve por encima de 4.

El riesgo de cáncer basado en el nivel de PSA, TR y la edad del paciente evaluado por Thompson et al(55), muestra que es menor del 10% en hombres de 65 años con TR normal y PSA <4ng/ml.

El uso del PSA como marcador sérico ha revolucionado el diagnóstico del CaP. La experiencia adquirida sobre esta herramienta diagnóstica llevó al consenso de que el nivel mayor de 4ng/ml tenía un valor predictivo de cáncer de próstata(10). Sin embargo, datos más recientes sugieren que un nivel de PSA mayor de 2.5ng/ml tiene un VPP similar al de 4ng/ml o mayor(53)(54). A día de hoy la guía clínica sobre cáncer de próstata de la Asociación Europea de Urología (EAU) se basa en el artículo de Thompson(55) para indicar el riesgo de CaP en relación a valores bajos de PSA.

PSA	Nº hombres (N=2950)	Hombres con CaP (N=449) Nº(%)	Hombres con CaP de alto grado (N=67) n/N(%)	Sensibilidad	Especificidad
<0.5ng/ml	486	32(6.6)	4/32 (12.5)	1	0.0
0.6- 1.0ng/ml	791	80(10.1)	8/80 (10)	0.93	0.02
1.1- 2.0ng/ml	998	170(17)	20/170(11.8)	0.75	0.33
2.1- 3.0ng/ml	482	115(23.9)	22/115(19.1)	0.37	0.73
3.1- 4.0ng/ml	193	52(26.9)	13/52(25)	0.12	0.92

Hay varias modificaciones del valor del PSA que pueden mejorar la especificidad del PSA.

- a) Ratio PSA L/T: es el concepto más extendido en la práctica clínica para diferenciar HBP de CaP. Se usa para estratificar a hombres con PSA entre 4-10ng/ml y un TR negativo. Si es menor de 0.10 el CaP se halló en la biopsia en un 56% de hombres, pero sólo en 8% de hombres si era mayor de 0.25(56).
- b) Velocidad del PSA y doubling time: La velocidad del PSA se define como el aumento absoluto anual en el PSA sérico y el doubling time (PSADT), mide el aumento exponencial en el plasma del PSA durante el tiempo. Ambos parámetros tienen utilidad en pacientes con CaP tratado, pero limitado en el diagnóstico, no parecen añadir información adicional comparado con el PSA solo, según estudios prospectivos(57)(58).
- c) PCA3: Marcador detectable en el sedimento urinario que se obtiene después de 3 pulsos de masaje prostático durante el TR. La cantidad de mRNA no codificante del marcador PCA3, contra el mRNA del PSA da una puntuación de PCA3. Este score tiene mayor especificidad que el PSA por sí mismo y que el ratio de PSA en la detección de CaP. Sin embargo su uso actual está limitado en determinar que

pacientes necesitarían repetirse la biopsia tras una biopsia negativa y PSA persistentemente elevado. Su costo-eficacia no se ha demostrado todavía.

3.2 Biopsia Prostática

La necesidad de la biopsia prostática se determina en base al nivel de PSA y /o al TR sospechoso, y en ningún momento debe ser realizado tras un primer resultado de PSA elevado. Este debe repetirse tras unas semanas, bajo las mismas condiciones estándar con el mismo laboratorio, y los mismos métodos(59). Desde que Hodge et al (60) describieran las biopsias de próstata en sextantes, se considera el estándar realizarlas transrectalmente y guiadas por ecografía. Sin embargo la tasa de detección de cáncer de las biopsias perineales es comparable al obtenido por las transrectales(61)(62) . El abordaje sistemático introducido por Hodge et al en 1989 presentaba una tasa del 15-31% positiva en las biopsias sistemáticamente repetidas. Para mejorar la tasa de detección de cáncer se desarrollaron varios protocolos, entre ellos la realización de 12 biopsias cuyo uso es el más extendido hoy en día y que dependiendo de la literatura revisada puede variar entre una tasa de detección sin diferencia significativa con 6 core , hasta un aumento del 35% (63). Actualmente la biopsia por sextantes no se considera adecuada. El British Prostate Testing for Cancer and Treatment Study recomienda 10 biopsias, siendo la biopsia de más de 12 cilindros no significativamente más concluyente que ésta(64).

Las indicaciones para repetir una biopsia son: el aumento o la persistencia de PSA elevado a pesar de biopsia previa negativa, TR sospechoso, proliferación acinar atípica (ASAP)(40% riesgo de CaP), neoplasia intraepitelial prostática (PIN) extensa (20-30% riesgo de CaP), no aislada(65).

La biopsia de saturación (>20cores) detecta el CaP entre 30% y 43%. En situaciones especiales se puede realizar transperineal, esto detectaría un 38% adicional(66).

La biopsia de las vesículas seminales es un proceso para la estadificación tumoral y con PSA > de 15ng/ml, las probabilidades de que haya tumor involucrado son del 20-25%, sin embargo la biopsia es útil si el resultado tiene un impacto en el tratamiento.

3.3 La Llegada de la Imagen

Con la llegada de la ecografía en 1980 a la práctica clínica, apareció una modalidad nueva en la manera de realizar las biopsias, dirigiendo la aguja a tiempo real. El cáncer de próstata es el único tumor sólido diagnosticado por biopsia ciega del órgano, sin visualizar el tumor. El 50% de los cánceres detectados de esta manera no tienen significación clínica(67). Casi un tercio de los cánceres detectados se reclasifican de la biopsia original a un Gleason más alto tras la patología de la pieza quirúrgica.

Cuando previamente el CaP se presentaba al diagnóstico como una masa palpable, éste no era difícil de identificar mediante la ecografía. Sin embargo debido al diagnóstico temprano, la mayor parte de los tumores de próstata no son palpables y generalmente es difícil o imposible visualizar la lesión. El uso de la Resonancia Magnética Nuclear para identificar lesiones ayuda a identificar zonas sospechosas(68) y permite realizar biopsias dirigidas.

Entre los primeros que muestran este descubrimiento se encuentra Hricak (69) quien realizó una descripción detallada de la pelvis masculina y su imagen radiológica en la RMN. Posteriormente se han realizado avances que han permitido que la RMN se convierta en la modalidad de imagen de elección para el diagnóstico de CaP. Los parámetros actuales de la RMN multi-paramétrica son imágenes en T2 (T2WI), realce por contraste dinámico (dynamic contrast enhancement) e imágenes de difusión (DWI).

RMN multiparamétrica (mpMRI): incorpora varias modalidades diferentes de imagen: Imágenes pesadas en T2, imágenes de difusión y realce por contraste dinámico para mejorar la evaluación de potenciales lesiones en la próstata.

La imagen en T2 produce una imagen anatómica basada en el tiempo de relajación transversal después de alinear un tejido con un campo magnético exterior, y garantiza el mejor contraste del tejido para la localización, detección y estadificación del CaP. Sin embargo otros procesos como la inflamación y la hiperplasia pueden acortar T2, por lo que se necesitan parámetros adicionales para aumentar la especificidad.

Imagen fusión: Es el proceso de combinar dos o más imágenes en una sola, con el intento de que la imagen resultante ofrezca mayor información. Se crea una reconstrucción 3D sobre la que se realiza la biopsia. Los aparatos de fusión permiten fusionar RMN con ecografía en una reconstrucción 3D a tiempo real, para dirigir la aguja de biopsia a las regiones sospechosas que se ven en la RMN. La imagen que resulta de la fusión da al operador el valor de detección tumoral de la RMN con la facilidad de uso de la ecografía.

El valor de la biopsia vía MRI-US fusión: es particularmente útil en dos casos, biopsia previa negativa y la vigilancia activa.

Casi un tercio de los pacientes en los que no se detecta CaP mediante biopsia convencional previa, con PSA elevado mantenido, presentan biopsia positiva en la realizada mediante MRI-US fusión(70).

A pesar de que la vigilancia activa se ha probado segura para pacientes con bajo riesgo, la participación en esos programas es baja debido a que la mayor parte de los pacientes recién diagnosticados eligen tratamiento activo. Las biopsias dirigidas podrían mejorar la selección de pacientes para vigilancia activa

3.4 Diagnóstico Anatomopatológico

3.4.1 Biopsia de próstata con aguja

Recogida y procesamiento

Las biopsias de próstata tomadas de diferentes partes de la próstata, se envían al

laboratorio de anatomía patológica en diferentes recipientes, hay diferencias entre urólogos e instituciones y en algunos lugares se envían en dos recipientes (derecho/izquierdo). Sin embargo, la importancia potencial de saber el lugar específico de la biopsia está reconocido(71). Esto evita confundir estructuras anatómicas normales como la zona central o las vesículas seminales, con PIN o cáncer, a los que pueden imitar respectivamente .

Otra razón importante es cuando se halla atipia sospechosa de cáncer en una muestra, la siguiente biopsia que se haga,(72) debe enfocarse en el sitio inicial donde se halló la atipia y no en el resto de la próstata. Esto no puede realizarse, a menos que las localizaciones de los cilindros se hayan designado específicamente. El procesamiento de las muestras y el análisis patológico se facilitan si las biopsias se separan; se pierde menos material, es más sencillo leerlas y facilita la identificación de mínimos focos de cáncer. Hay una correlación significativa entre la longitud de la biopsia prostática y la tasa de detección del CaP. Para optimizar la detección de lesiones pequeñas, deben cortarse los bloques al menos a 3 niveles(73), y no deben de ponerse más de dos cilindros en el mismo bloque, ya que juntar más de dos aumenta la pérdida de tejido en la sección.

El medio más común para fijar las biopsias es formol, aunque otros medios que realzan los detalles del núcleo se usan también, sin embargo presentan el problema de que algunas lesiones de alto grado se pueden sobre-diagnosticar. La inmunohistoquímica para citoqueratinas de alto peso molecular también ayuda a disminuir el número de casos dudosos o inconclusos de 6-2%(73). Se sugiere que es adecuado para la posible inmunohistoquímica posterior el guardar parte de los bloques o secciones sin tinción, ya que estas secciones son críticas para establecer diagnóstico concluyente en 2.8% de las biopsias, y por tanto evitar una repetición de la misma.

Estudio microscópico e informe

El diagnóstico de CaP se basa en el examen histológico. El sistema moderno de clasificación del Gleason emerge del trabajo de Donald F. Gleason en 1960, que se basa en una cohorte de especímenes de “The Veterans Administration Cooperative Research Group”. Más de 50 años después el sistema de clasificación de Gleason sigue basándose

en el patrón arquitectural del tumor (patrón de Gleason 1-5); la suma de los dos patrones más comunes, cuya suma da el score de Gleason. Sin embargo, aunque los patrones 3,4 y 5 se añadieron posteriormente , todas estas observaciones surgen de una era en la que el screening con PSA no existía, y el tejido prostático se obtenía típicamente mediante resección trans-uretral, en pacientes con enfermedad palpable o avanzada.

Con la introducción del screening con PSA y la aparición de la biopsia con aguja fina, se ha hecho necesario para los patólogos diagnosticar y graduar el CaP en muestras más pequeñas y mejor caracterizadas. Como resultado de la importancia de la aplicación del sistema de gradación de Gleason, los patólogos han ganado mucha experiencia lo cual ha llevado a una evolución gradual en la práctica. En 2005 la sociedad internacional de patología urológica (ISUP) convino, basándose en los datos existentes y los emergentes, contando con experiencia personal e institucional de un gran grupo de uropatólogos. El resultante manuscrito, “The 2005 International Society of Urological Pathology Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma” (ISUP), da una guía de diagnóstico de la clasificación de Gleason moderna(74). Es importante decir que las modificaciones de esta clasificación representan cambios colectivos introducidos durante el curso de 1990 y principios del 2000, basado en la experiencia obtenida de la evaluación de biopsias de próstata con aguja fina y especímenes de prostatectomía radical.

Clasificación de Gleason en biopsia con aguja fina:

Casi todos los carcinomas hallados en especímenes de biopsia con aguja son del tipo usual (acinar o convencional), para el cual el sistema de Gleason es el aplicado. Los patrones de Gleason 1-2 (Gleason Score 2-4), que requieren circunscripción nodular como criterio diagnóstico, no son fácilmente evaluables en el limitado tejido que ofrece la biopsia con aguja. Para propósitos prácticos, debido a la pobre correlación con el grado en la prostatectomía y la reproductibilidad baja entre expertos, no se diagnostican en estos especímenes. El patrón 5 se mantiene esencialmente igual respecto a sus descripciones originales. Las recomendaciones de 2005 de ISUP convienen en una contracción del patrón 3 y por consiguiente una expansión del patrón

4, siendo el grado 3 el más bajo asignado comúnmente. Esto conlleva que el GS7 es el grado asignado más común actualmente (75).

El patrón de Gleason 3 en términos modernos se describe como glándulas bien formadas, infiltrantes y pequeñas. Aquellas glándulas cribiformes, sin importar el tamaño son clasificadas como Gleason 4. Otra morfología no incluida previamente en el sistema Gleason, que se caracteriza por glomerulaciones y sobre la cual no alcanzó consenso el ISUP de 2005, ha sido mostrado recientemente en un estudio la asociación con el patrón de Gleason 4 en >80% de los casos (76).

La proporción o longitud (% o mm) de tumor en la biopsia se correlaciona con el volumen tumoral, la extensión extra-prostática y el pronóstico después de la prostatectomía. La extensión de más de 5 mm o más del 50% de adenocarcinoma en un solo cilindro se utiliza como punto de corte para la decisión de tratamiento activo inmediato versus vigilancia activa en pacientes con GS6. La longitud y la proporción de carcinoma tienen igualmente impacto pronóstico(77).

3.4.2. Histopatología de especímenes de prostatectomía radical.

Procesamiento :

La mayoría de los laboratorios de anatomía patológica reciben los piezas de prostatectomía radical en formol. Sin embargo, cada vez más se reciben en fresco para estudio molecular y genómico.

La mayoría de los patólogos usan más de un color para marcar los límites prostáticos, para facilitar la orientación de la próstata (76). Aquellas próstatas traídas en fresco, deben ser seccionadas en fresco, lo cual es más complicado que cuando la glándula esta fijada. En la evaluación del ápex la mayoría de los uropatólogos prefieren realizar el cono sagital (para asegurar bloques de grosor uniforme) a los conos radiales, como los que se usan en el cáncer de cérvix (78). De esta manera, cada fragmento cónico tiene una superficie teñida que refleja el verdadero margen apical.

Es importante informar del margen del cuello vesical, aún así el método óptimo de evaluación es menos claro. Sin embargo, dependiendo del cuello vesical reseado por el cirujano, se puede hallar mayor o menor tejido, además hay que tener en cuenta la contracción del mismo tras la resección de la pieza quirúrgica. Se ha demostrado que fibras de detrusor, o bandas musculares continúan anteriormente y lateral a la próstata, desde la base a la mitad de la glándula. Algunos laboratorios realizan una práctica similar para evaluar los márgenes, que con el método de cono del ápex, sin embargo, este protocolo no tiene porque reflejar el margen del cuello vesical fielmente.

La evaluación de las vesículas seminales es igualmente importante para el diagnóstico. Existe acuerdo general que deben tomarse las secciones en la unión con la próstata para excluir la posibilidad de invasión tumoral por extensión directa (79).

La puntuación de Gleason es la suma del grado de Gleason predominante y el segundo grado predominante (en cuanto a volumen). Cuando sólo existe un grado, se duplica el grado primario. Cuando un grado supone $\leq 5\%$ del volumen del cáncer, este grado no se incorpora a la puntuación de Gleason (regla del 5%). Tanto el grado primario como el secundario deben indicarse además de la puntuación de Gleason (por ejemplo, puntuación de Gleason de 7 [4 + 3]). Se ofrece una puntuación de Gleason global cuando existen varios tumores, aunque también debe mencionarse un foco tumoral separado con una mayor puntuación de Gleason, ofreciendo dos puntuaciones en ese caso, la del tumor dominante en extensión y la del tumor pequeño pero con mayor grado, para no subestimar el potencial biológico del tumor. En el caso de un tumor mayor con un Gleason más alto que los tumores más pequeños, aunque estos en su conjunto superen la extensión del tumor mayor, según la conferencia de 2005 de la ISUP se recomienda asignar un GS separado a cada tumor o nódulo dominante, y reflejar el GS del dominante por tanto, obviando los pequeños con menor puntuación de Gleason.

La definición del grado terciario de Gleason en la pieza de PR no es análogo al de biopsia porque todo el tumor esta disponible para evaluar. Puede variar desde $<1\%$ a 30% . No hay una definición consensuada, un gran número de autores usan el tumor más alto de $<5\%$ (generalmente patrón 5), eligiendo dar importancia al patrón más alto como secundario, si es más abundante que el 5% . Un grado de Gleason terciario de 4 o

5, sobre todo cuando es superior al 5 % del volumen del CaP, es un factor pronóstico desfavorable de recidiva bioquímica, similar al de un GS 8(80). También debe indicarse la presencia de grado terciario y su proporción aproximada del volumen del cáncer, además de la puntuación de Gleason(81).

Se recomienda el sistema de estadificación TNM de la Unión internacional contra el cáncer (UICC) para la estadificación anatomopatológica del carcinoma de próstata(74). Mide la extensión anatómica del cáncer, que puede (por ejemplo, subestadio pT3) o no (por ejemplo, subestadio pT2) ser pronóstica.

La extensión extraprostática se define como la presencia de carcinoma mezclado con tejido adiposo periprostático o sobrepasando el contorno de la próstata, por ejemplo, en el paquete vasculonervioso o la porción anterior de la próstata. La invasión del cuello de la vejiga también se considera extensión extraprostática.

Resulta útil indicar no sólo la localización, sino también el grado de extensión extraprostática porque la extensión guarda relación con el riesgo de recidiva. No existe una definición consolidada y aceptada en todo el mundo de los términos 'focal' y 'no focal' o 'extensión extraprostática extensa'. Algunos autores consideran que 'focal' equivale a 'algunas glándulas' o extensión inferior a un campo de alto aumento , mientras que otros miden la profundidad de la extensión en milímetros (82) . Actualmente, se considera clínicamente útil medir el grado de extensión extraprostática (por ejemplo, menos o más de un campo de alto aumento o 1 mm).

En el vértice de la próstata: no existe una definición acordada sobre el modo de determinar la extensión extraprostática en el vértice. En esta ubicación, la presencia de tumor mezclado con músculo esquelético no constituye extensión extraprostática. Hay que señalar que, en el vértice, no existe diagnóstico de estadio pT4. En el cuello de la vejiga, la invasión microscópica de fibras pequeñas de músculo liso no es equivalente a invasión (macroscópica) de la pared vesical porque no tiene importancia pronóstica independiente en cuanto a recidiva del PSA(83) y ahora debe registrarse como extensión extraprostática (pT3a). Los bordes positivos en el cuello de la vejiga deben notificarse como extensión extraprostática (pT3a) con bordes positivos y no como enfermedad pT4. Algunos autores consideran que la invasión tumoral de los haces

grandes de músculo liso es una invasión macroscópica, según lo determinado por el urólogo.

El estado de los bordes quirúrgicos es un factor de riesgo independiente de recidiva bioquímica. Normalmente es posible aportar información clara sobre el estado de los bordes quirúrgicos (84). El estado de los bordes es positivo cuando las células tumorales están en contacto con la tinta de la superficie de la pieza. El estado de los bordes es negativo cuando las células tumorales están muy cerca de la superficie teñida del borde o cuando se encuentran en la superficie del tejido en ausencia de tinta.

Cuando el tejido presenta artefactos por aplastamiento importantes (habitualmente en el vértice), quizá no sea posible asignar un estado de los bordes quirúrgicos (85) . El estado de los bordes quirúrgicos es independiente del estadio anatomopatológico y unos bordes positivos no son una prueba de extensión extraprostática . No hay datos suficientes que demuestren una relación entre la extensión de los bordes positivos y el riesgo de recidiva . Sin embargo, ha de ofrecerse alguna indicación de la (multi)focalidad y el grado de positividad de los bordes, como la extensión lineal en milímetros, o el número de bloques con bordes positivos.

4 ESTADIFICACIÓN.

La evaluación de la extensión principal del CaP se realiza habitualmente mediante TR, determinación del PSA y gammagrafía ósea, complementada con tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética nuclear (RMN) y radiografía de tórax en determinadas circunstancias.

4.1 Clasificación TNM 2009

- **M-METÁSTASIS A DISTANCIA**
- M0 Ausencia de metástasis a distancia
- M1 Metástasis a distancia

- M1a Ganglios linfáticos no regionales
 - M1b Huesos
 - M1c Otros focos
- MX No se pueden evaluar las metástasis a distancia
- **N: GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES**
- N0 Ausencia de metástasis ganglionares regionales
- N1 Metástasis ganglionares regionales
- NX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
- **T: TUMOR PRIMARIO**
- T0 Ausencia de datos de tumor primario
- T1 Tumor clínicamente inaparente no palpable ni visible en las pruebas de imagen
 - T1a El tumor es un hallazgo histológico fortuito en el 5 % o menos del tejido resecado
 - T1b El tumor es un hallazgo histológico fortuito en más del 5 % del tejido resecado
 - T1c Tumor identificado en una biopsia por punción (por ejemplo, debido a una concentración elevada de antígeno prostático específico [PSA])
- T2 Tumor limitado a la próstata
 - T2a El tumor afecta a la mitad de un lóbulo o menos
 - T2b El tumor afecta a más de la mitad de un lóbulo, pero no a los dos lóbulos
 - T2c El tumor afecta a los dos lóbulos
- T3 El tumor se extiende a través de la cápsula prostática
 - T3a Extensión extracapsular (uni o bilateral), incluida la afectación microscópica del cuello de la vejiga
 - T3b El tumor invade una o ambas vesículas seminales
- T4 El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores o pared de la pelvis
- TX No se puede evaluar el tumor primario

4.1.1 Estadificación T

El primer nivel de la estadificación es la evaluación del estadio tumoral local, en la que la distinción entre enfermedad intracapsular (T1-T2) y extra capsular (T3-T4) tiene el efecto más profundo sobre las decisiones terapéuticas. El TR subestima a menudo la extensión del tumor; se observó una correlación positiva entre el TR y el estadio anatomopatológico del tumor en menos del 50 % de los casos(86). Sin embargo,

solo se recomiendan unas exploraciones más exhaustivas para lograr una estadificación T adecuada en casos seleccionados en los que una estadificación precisa afecte directamente a la decisión terapéutica.

La concentración sérica de PSA aumenta con la edad. No obstante, cuando la concentración de PSA se mide en un paciente dado, parece tener una capacidad limitada para predecir el estadio anatomopatológico final con exactitud. Debido a la producción de PSA por el tejido prostático benigno y maligno, no existe relación directa entre la concentración sérica de PSA y el estadio clínico y anatomopatológico del tumor(87). Un número alto de biopsias con tumor es un predictor independiente de extensión extraprostática, invasión linfonodular y márgenes positivos. La combinación de concentración sérica de PSA, puntuación de Gleason en la biopsia de próstata y estadio T clínico (p.e Tablas de Partin), resulta más útil para predecir el estadio anatomopatológico final que los parámetros individuales por sí solos(88). Estos modelos pueden ayudar en la selección de candidatos para una intervención con preservación de los haces neurovasculares o si es necesario realizar una linfadenectomía.

La invasión de las vesículas seminales es predictiva de recidiva local y metástasis a distancia. La biopsia de vesículas seminales puede ayudar para aumentar la exactitud de la estadificación preoperatoria. No se recomienda como exploración de primera línea, sino que debe reservarse para los pacientes con un riesgo considerable de invasión de las vesículas seminales en los que una biopsia de vesículas seminales positiva modificaría las decisiones terapéuticas. Los pacientes con un estadio clínico mayor de T2a y una concentración sérica de PSA superior a 10 nG/ml podrían ser candidatos a someterse a biopsias de vesículas seminales(89).

El método más empleado para visualizar la próstata es la ecografía transrectal (ETR). Sin embargo, tan solo el 60 % de los tumores son visibles mediante ETR, siendo el resto no identificable debido a su ecogenicidad. La combinación de TR y ETR detecta CaP estadio T3a con mayor exactitud que cualquiera de estos métodos por separado(90). La ETR no puede determinar la extensión del tumor con exactitud suficiente para recomendar su uso sistemático en la estadificación. Alrededor del 60 % de los tumores pT3 no se detectarán de forma preoperatoria mediante ETR . En un

estudio multicéntrico extenso, la ETR no fue más precisa que el TR para predecir la enfermedad limitada al órgano . Estos resultados se ven respaldados por otro estudio extenso, que reveló una ausencia de superioridad significativa de la ETR sobre el TR(22).

La ecografía tridimensional (ECO-3D) es un método incruento de reproducción de imágenes volumétricas completas de estructuras sólidas con una exactitud de estadificación propuesta del 91 %(91). Se han investigado varios complementos de la ETR en escala de grises 3D. Se ha logrado una mayor sensibilidad para la contraste: la presencia o ausencia de vasos que atraviesan la cápsula para determinar la extensión extra capsular se consideró un signo predictivo significativo . Por desgracia, la identificación de estos datos depende en gran medida de la subjetividad del radiólogo o de la prueba. Por tanto, la diferenciación entre tumores T2 y T3 no debería basarse en la ETR sola .

4.1.2 Estadificación N

La estadificación N solo debe realizarse cuando los resultados vayan a influir directamente en una decisión terapéutica. Suele suceder en los pacientes en los que se preveen tratamientos potencialmente curativos. Los valores altos de PSA, la enfermedad en estadio T2b-T3, una diferenciación escasa del tumor y la invasión tumoral perineural se han asociado a un mayor riesgo de metástasis ganglionares(88). La determinación de la concentración de PSA no resulta útil, por sí sola, para predecir la presencia de metástasis ganglionares en un paciente concreto. Los nomogramas podrían utilizarse para definir un grupo de pacientes con un riesgo bajo de metástasis ganglionares. En tales casos, los pacientes con un valor sérico de PSA inferior a 20 ng/ml, un estadio T2a o menor y una puntuación de Gleason de 6 o menos pueden ahorrarse los procedimientos de estadificación N antes de someterse a un tratamiento potencialmente curativo(92) . Uno de los nomogramas más utilizados es el nomograma de Briganti, en cuya actualización de 2012 se establece que el porcentaje de cilindros afectados fue el predictor más acertado de invasión linfonodular, en el análisis univariante.(93)

También se ha utilizado la extensión del patrón 4 de Gleason en biopsias por sextantes para definir el riesgo de enfermedad N1. Cuando un cilindro cualquiera presentó un patrón 4 de Gleason predominante, o más de tres cilindros presentaron cualquier patrón 4 de Gleason, el riesgo de metástasis ganglionares fue del 2-45 %. En los demás pacientes, el riesgo fue del 2,5 %, lo que apoya la idea de que la estadificación ganglionar resulta innecesaria en algunos pacientes(94).

Otros métodos de estadificación N, son la TC o la RMN, ambos con una baja sensibilidad. Y, dado que la TC y la RM no pueden detectar invasión nodular microscópica, las tasas de detección son en general <1% en aquellos pacientes con Gleason <8 y PSA< 20ng/ml o enfermedad clínicamente localizada. En el estudio de Briganti, se muestra que en pacientes con más del 50% de riesgo de afectación ganglionar, según el nomograma la sensibilidad, especificidad y exactitud fue de 23.9%,94.7% y 59.3%. En el análisis multivariante, la inclusión del TC no mejora la precisión de la detección de invasión linfática(95).

La linfadenectomía es la mejor forma de evaluar la afectación ganglionar, tanto laparoscópica como abierta. Se sabe que la linfadenectomía limitada a la fosa obturatriz no es suficiente, dado que se pierden hasta el 50% de los nódulos linfáticos con metástasis(96)

Por tanto, cuando se toma la decisión de realizar linfadenectomía, ésta debe ser extendida, debiéndose abandonar la linfadenectomía pélvica limitada a las cadenas obturatrizes debido a las altas tasas de falsos negativos.

Con estas consideración, podemos afirmar que sólo los modelos predictivos desarrollados en base a linfadenectomía pélvica extendida pueden fehacientemente evaluar el riesgo de invasión linfática en el CaP.

La actualización del nomograma de Briganti, validada externamente y que ha demostrado unas características adecuadas en su uso en una gran población de pacientes de bajo riesgo tratados con ePLND, confirma que el nomograma sigue teniendo alta precisión en detectar invasión linfática (ROC 87.6%) en estos pacientes. Usando un punto de corte del 5%, al 65.5% se les podría ahorrar la ePLND y sólo se perderían 1.5% de pacientes con LNI, con una sensibilidad, especificidad y VPN de

87.8%, 70,3% y 98.4% respectivamente. Estos resultados coinciden con las recomendaciones de las guías clínicas de la NCCN de 2010, de acuerdo a las cuales, un punto de corte que permite evitar el 50% de las linfadenectomías en los pacientes antes de la PR, con el coste de perder 12% de pacientes con LNI, es un punto de corte adecuado. Además este estudio confirma nuevamente el papel del porcentaje de cilindros (cores) positivos como el mejor predictor de LNI, y el incluirlo en el nomograma mejora el modelo previo basado en PSA, estadio clínico y grado de Gleason en la biopsia como covariantes (87.6% VS 82.5%; ganancia de 5.1% del modelo nuevo $p<0.001$).

Por lo tanto, en ausencia de estudios que demuestren el papel de la ePLND en el pronóstico del CaP, debe omitirse la ePLND en aquellos pacientes con un riesgo de invasión linfática de <5% en este nomograma validado.

4.1.3 Estadificación M

El esqueleto axial se encuentra afectado en el 85 % de los pacientes que fallecen por un CaP(97). Una concentración elevada de fosfatasa alcalina puede indicar la presencia de metástasis óseas en el 70 % de los pacientes afectados . Además, la determinación de la fosfatasa alcalina ósea y el PSA al mismo tiempo aumenta la eficacia clínica hasta aproximadamente el 98 % (98). En un estudio prospectivo, un análisis de regresión múltiple demostró que la extensión de la enfermedad ósea fue la única variable que influye en las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina ósea y PSA. Sin embargo, a diferencia del PSA sérico, la fosfatasa alcalina mostró una correlación estadística con la extensión de la enfermedad ósea .

La detección precoz de metástasis óseas alertarán al médico sobre las posibles complicaciones inherentes a la destrucción del hueso. La gammagrafía sigue siendo el método más sensible para evaluar metástasis óseas, de modo que es superior a la evaluación clínica, las radiografías, la determinación de la fosfatasa alcalina sérica y la determinación de la fosfatasa ácida prostática (FAP). Una mayor captación de ^{18}F -fluoruro en lesiones óseas malignas refleja el aumento del flujo sanguíneo regional y del recambio óseo que caracteriza a estas lesiones.

Los estudios han demostrado que la PET/TC con 18FDG es una modalidad de imagen sumamente sensible y específica para detectar metástasis óseas. Sin embargo, no se han obtenido resultados definitivos, por lo que no pueden hacerse recomendaciones concluyentes(99).

Además del hueso, el CaP puede metastatizar a cualquier órgano, si bien afecta con mayor frecuencia a ganglios linfáticos distantes, pulmón, hígado, cerebro y piel.

Desde hace tiempo se reconoce la necesidad de identificar marcadores séricos fiables para mejorar la estadificación previa al tratamiento de los pacientes con CaP. En la actualidad, el PSA es el marcador de elección. Se ha comprobado que un valor de PSA antes del tratamiento superior a 100 ng/ml es el indicador aislado más importante de enfermedad metastásica, con un valor predictivo positivo del 100 %. Además, ha ayudado a reducir el número de pacientes con CaP recién diagnosticado que requieren una gammagrafía ósea. Sólo rara vez se ha observado que pacientes con una concentración sérica baja de PSA presentan metástasis óseas detectables. La correlación entre el PSA sérico y la gammagrafía ósea en pacientes con un CaP no tratado recién diagnosticado se ha investigado en profundidad(100). Los resultados indican que una gammagrafía ósea de estadificación podría ser superflua cuando la concentración sérica de PSA es inferior a 20 ng/ml en pacientes asintomáticos con tumores bien o moderadamente diferenciados. Por el contrario, en los pacientes con tumores poco diferenciados y enfermedad localmente avanzada, debería obtenerse una gammagrafía ósea de estadificación con independencia del valor sérico de PSA .

4.2 Clasificación del Riesgo

	Muy bajo riesgo	Bajo riesgo	Riesgo Intermedio	Alto Riesgo	Localmente avanzado/Muy alto riesgo
D'Amico		PSA < 10 ng/mL y GS < 7 y cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL or GS < 7, o cT2b	PSA > 20 ng/mL, o GS > 7, or cT2c-3a	
NCCN	cT1c, GS < 7, PSA < 10 ng/mL, PSAD < 0.15, < 3 biopsia positiva	PSA < 10 ng/mL, GS < 7, cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL, or GS 7, o cT2b-2c	PSA > 20 ng/mL, or GS > 7, o cT3a	cT3b-4
CAPRA score		< 3	3-5	6-10	
EAU		PSA < 10 ng/mL, GS < 7, cT1c	PSA 10-20 ng/mL, or GS 7, o cT2b-2c	PSA < 20 ng/mL, GS 8-10 o = > cT3a	

Un desafío para establecer el manejo óptimo de los pacientes con CaP de alto riesgo ha sido la falta de consenso para definir enfermedad de alto riesgo, lo que provoca dificultades en el consejo individualizado de los pacientes, y a su vez tanto en la definición de los criterios de reclutamiento para estudios clínicos como en la comparación de los resultados entre diferentes modalidades de tratamiento e incluso entre series con la misma modalidad. De hecho cuando varias definiciones de alto riesgo se utilizan entre hombres a los que se les realiza PR, aparecen resultados clinicopatológicos muy dispares(101).

Es importante resaltar que no sólo la clasificación de riesgo es heterogénea sino que a menudo también imprecisa. Los criterios que se usan para asignar el riesgo previo a un tratamiento, muchas veces no coinciden con la patología del tumor. El estadio clínico, el cual depende del TR, es un claro ejemplo de esto y se asigna erróneamente en 35,4% de los hombres, siendo normalmente supraestadiados clínicamente (102).

La definición de alto riesgo basada en el estadio clínico junto con otras variables (PSA y Gleason en la biopsia) que también son poco precisas, puede inclinar a elegir una terapia equivocada, como seleccionar inapropiadamente deprivación androgénica en vez de terapia local definitiva (aquellos supraestadiados), o en aquellos infraestadiados elegir una cirugía con preservación de haces neurovasculares y no realizar linfadenectomía

4.3 Recidiva Bioquímica

Tras un estudio realizado por Pound y cols (103) en 1999, en el que se observa que ninguno de los pacientes que fueron seguidos durante más de 5 años presentó recidiva sin un aumento concomitante del PSA, se considera que existe RB cuando se produce la elevación del PSA por encima de determinada cifra.

Tras el tratamiento quirúrgico, en el momento actual se considera que existe RB cuando los valores de PSA se encuentran por encima de 0,2ng/ml (según los trabajos de Amling et al.)(104) o de 0,4 ng/ml (según Stephenson)(105).

El valor de PSA que define el fracaso del tratamiento difiere entre los pacientes tratados con PR y los tratados con radioterapia. Después de la PR, dos determinaciones consecutivas de PSA > 0,2 ng/ml parecen representar un consenso internacional que define el cáncer recidivante.

Tras el tratamiento con radioterapia, se considera que se ha producido una RB cuando el PSA es $\geq 2 +$ valor Nadir ng/ml, según la definición actualizada de la American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) en 2006 (106).

5. CÁNCER DE PRÓSTATA DE ALTO RIESGO

5.1 Definición

La definición de CaP de Alto Riesgo es muy variada. Según la estratificación D'Amico et al. se define mediante los 3 siguientes factores: PSA > 20 ng/ml, una puntuación de Gleason 8-10 o un estadio clínico avanzado ($\geq T2c$). Los pacientes clasificados como CaP de alto riesgo presentan un mayor riesgo de recidiva bioquímica, necesidad de tratamiento secundario, progresión metastásica y muerte por CaP. A pesar de ello, no todos los pacientes de alto riesgo tienen un pronóstico malo después de la PR (107). Sin embargo, incluso en las poblaciones con cribado, el CaP de alto riesgo suma \leq del 15% de los casos diagnosticados de novo (108).

La definición D'Amico, usada por primera vez en 1998 (107) y adoptada por la AUA (109), está lejos de ser perfecta en lo que respecta a la estimación de los pacientes en riesgo de progresión, debido a que estos criterios abarcan un grupo muy heterogéneo de pacientes. La definición que apoya la EAU, así como la NCCN es la de valor de PSA > 20 ng/ml, biopsia Gleason 8-10, o estadio clínico $\geq T3a$ (110). El Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) también describe un sistema de clasificación para predecir la supervivencia global y la específica. Sin embargo el nomograma Kattan para predecir el riesgo de metástasis, mostró ser mejor para predecir la supervivencia que los grupos de riesgo de RTOG (111). Desde entonces se ha propuesto otro esquema de estratificación alternativo que consiste en PSA 20-100 ng/ml, biopsia GS ≥ 7 , y cualquier T, o PSA < 100 ng/ml, GS 8-10, y estadio clínico T2c.

Por último, la definición de alto riesgo de Cooperberg et al, que usa el CAPRA score (112) combina: PSA (0-4 puntos), edad (0-1), estadio clínico (0-1), Gleason (0-3) y porcentaje de biopsias positivas (0-1). Una puntuación de 6-10 representa enfermedad de alto riesgo.

Mientras que algunos estudios no encuentran diferencia en el tiempo de supervivencia libre de recidiva, respecto al tipo de clasificación usada, otros mostraron una heterogeneidad substancial en los resultados de pacientes con CaP de alto riesgo

después de PR, dependiendo del tipo de clasificación usada.

(113)

Un desafío para establecer el manejo óptimo de los pacientes con CaP de alto riesgo ha sido la falta de consenso para definir enfermedad de alto riesgo, lo que provoca dificultades en el consejo individualizado de los pacientes, y a su vez tanto en la definición de los criterios de reclutamiento para estudios clínicos como en la comparación de los resultados entre diferentes modalidades de tratamiento e incluso entre series con la misma modalidad. De hecho cuando varias definiciones de alto riesgo se utilizan entre hombres a los que se les realiza PR, aparecen resultados clinicopatológicos muy dispares (101).

Es importante resaltar que no sólo la clasificación de riesgo es heterogénea sino que a menudo también imprecisa. Los criterios que se usan para asignar el riesgo previo a un tratamiento, muchas veces no coinciden con la patología del tumor. El estadio clínico, el cual depende del TR, es un claro ejemplo de esto y se asigna erróneamente en 35,4% de los hombres, siendo normalmente supraestadiados clínicamente (102).

5.2 Tratamiento

No existe consenso sobre el tratamiento óptimo de los varones con CaP de alto riesgo, aunque es importante que estos pacientes tienen un riesgo aumentado de ser infratratados(22). Las opciones terapéuticas incluyen varias formas de tratamiento primario, tanto de manera única como combinado con otro: PR, EBRT, braquiterapia, bloqueo androgénico (ADT) y quimioterapia. Sin embargo, la quimioterapia neoadyuvante, debe ser usada solamente en ensayo clínico.

Prostatectomía Radical: Tradicionalmente no considerada adecuada, hoy en día tanto en las guías de la EAU como de la AUA, se considera un tratamiento razonable, para pacientes seleccionados. Sin embargo, debe ser realizada con linfadenectomía extendida, ya que la invasión linfática se encuentra frecuentemente en estos pacientes (el porcentaje de ganglios linfáticos positivos se sitúa en el intervalo de 15-40%) La linfadenectomía limitada no debe realizarse, dado que pasa por alto al menos la mitad

de los ganglios. Los pacientes además pueden beneficiarse de un abordaje multimodal, por ejemplo de RT adyuvante con o sin ADT tras la cirugía(110)(107).

Es interesante resaltar, que los resultados siguientes a la PR, en cuanto a supervivencia libre de recidiva o supervivencia cáncer específica, para los casos de alto riesgo diagnosticados por PSA o la puntuación de Gleason de la biopsia, no han cambiado a lo largo del tiempo, desde 1988-91,1992-95, 1996-99 y 2000 a 2003(114)

En el estudio de Bastian et al.(35) se halló anatomía patológica favorable (cáncer de próstata órgano-confinado y márgenes quirúrgicos negativos) en 21% en el John Hopkins Hospital y 41% en la cohorte de SEARCH. En el análisis multivariante, el PSA elevado fue la única variable que predijo significativamente la anatomía patológica desfavorable ($p=0.047$ JHH y $p=0.002$ SEARCH). El tiempo de supervivencia libre de recidiva bioquímica fue casi idéntico en ambas cohortes 40% (95%CI,22-48)a 5 años y 27% (95%CI, 18-36) en 10 años, en la JHH y 32%(95%CI, 22-42) Y 28% (95%CI,18-38) en la SEARCH a 5 y 10 años, respectivamente. Incluso en aquellos hombres con enfermedad órgano-confinada o $GS<8$, al menos la mitad sufrieron RB. No se halló ninguna variable preoperatoria que predijera el riesgo de RB en ninguna de las cohortes. Es interesante resaltar que de los pacientes con hallazgos favorables en la anatomía patológica, el 25% desarrollaron progresión bioquímica antes de los 24 primeros meses tras la PR, sugiriendo la presencia de micrometástasis en el momento de la cirugía. Estos pacientes podrían beneficiarse de una terapia sistémica temprana.

En aquellos pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado cabe la discusión del valor de tratar el tumor primario, en el contexto de una enfermedad con ganglios linfáticos positivos. Existen dos estudios que comparan los resultados oncológicos en pacientes con ganglios positivos, con y sin PR, tras la PLND. Según el registro de cáncer Munich, Engel et al. encontraron una supervivencia a 5 y 10 años de 84% y 64% respectivamente con PR completa, respecto a 60% y 28%, respectivamente, después de la PR abortada. De esto se deduce, que la PR podría tener un beneficio en la supervivencia(115), sin embargo este estudio debe interpretarse con cuidado dado que podría haber sesgos como que el abandono de la PR se debiera a tumor irresecable y por tanto con peor estado de la enfermedad respecto a los que sí se completaron.

Prostatectomía Radical y tratamiento adyuvante con ADT: La terapia adyuvante con ADT tras la PR ofrece un aumento en el tiempo de supervivencia libre de recurrencia bioquímica y de progresión metastásica. El efecto en la supervivencia global es incierto y parece influenciado por el perfil de riesgo individual.

Radioterapia con y sin terapia de deprivación androgénica: La radioterapia es una opción válida de tratar el cáncer de próstata de alto riesgo localizado. Sin embargo en monoterapia se asocia a un tasa de recidiva bioquímica a 5 años de 80% en RTOG(116) . La radioterapia con dosis en escalada ofrece un tiempo libre de recidiva bioquímica de menos de 38% en monoterapia. La terapia con bloqueo androgénico neoadyuvante mejoró ambas, el tiempo libre de recidiva bioquímica y el de progresión. La terapia adyuvante mejoró la supervivencia cáncer específica a 5 años y la supervivencia global a 5 y 10 años. También se halla beneficio en terapia adyuvante de larga duración, el RTOG 92-02 demostró una mejoría en la supervivencia cáncer específica a 10 años en aquellos pacientes con GS 8-10, tratados con RT y ADT 24 meses, comparado con ADT corta duración (4 meses)(117). Por tanto parece que el mejor tratamiento no quirúrgico, usando EBRT debe acompañarse de ADT y suministrarse altos niveles de radiación.

Comparación entre PR y RT: La comparación entre cirugía y RT es extremadamente difícil, dado que se definen diferentes nadires y no pueden compararse. El estudio de CaPSURE(118) revela que los pacientes de más alto riesgo tienen mejor supervivencia cáncer específica tras la cirugía. En contraste, Borjjan et al. compara pacientes tratado con PR, RT más ADT y RT en monoterapia y la supervivencia cáncer específica a 10 años fue de 92%,92% y 88% respectivamente (p=0.06). Sin embargo el riesgo de mortalidad global fue mayor tras RT más ADT que tras PR (HR:1.60; CI95%, 1.25-2.05; p<0.0002. Sin embargo, la comparación ideal entre PR y RT para pacientes de alto riesgo debería hacerse en un estudio prospectivo randomizado, dado que un problema de los estudios es el tiempo relativamente largo de tratamiento y teniendo en cuenta que tanto la PR como la RT han sido optimizados durante los años y no se puede comparar con lo que se hacía hace 15-20 años, además de que la mayor parte de los estudios presentan sesgo de selección en escoger la mejor modalidad terapéutica para cada tipo de paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS

II. MATERIAL Y MÉTODOS

1. MATERIAL

1.1 Pacientes

En el presente estudio se han incluido 677 pacientes intervenidos de prostatectomía radical retropúbica o laparoscópica entre los años 1997 y 2013 en el Departamento de Urología y cuyo diagnóstico anatomopatológico se realizó en el departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario La Paz de Madrid.

Los pacientes fueron seleccionados según el diagnóstico anatomopatológico obteniéndose de ellos el correspondiente informe, fotografías macroscópicas, preparaciones histológicas de los archivos de Anatomía Patológica, así como bloques de parafina de dichos tumores; además se analizó y estudio la historia clínica de estos pacientes.

Los pacientes seleccionados cumplen las características anatomopatológicas de cáncer de próstata de alto y muy alto riesgo, según las Guías Clínicas de la Asociación Europea de Urología de 2014 (PSA>20ng/ml, estadio T3a o mayor, grado de Gleason 8-10 o pN1). Se excluyeron aquellos pacientes que habían recibido cualquier tipo de tratamiento neo o adyuvante y aquellos que no habían completado un seguimiento mínimo de 24 meses.

1.2 Datos recogidos

Recogemos los siguientes datos preoperatorios: edad, tacto rectal sospechoso (consistencia indurada, nódulo sospechoso), PSA preoperatorio, grado de Gleason de la biopsia, porcentaje de cilindros positivos en la biopsia, lateralidad del tumor y probabilidad de tumor organoconfinado o afectación ganglionar según el nomograma de Partin modificado .

Los datos postquirúrgicos son el estadio patológico (TNM, UICC 2013), grado de Gleason de la pieza de prostatectomía radical, afectación ganglionar y número de ganglios positivos, infiltración perineural, volumen prostático, porcentaje de afectación

tumoral, márgenes positivos (presencia de células tumorales en contacto con la tinta china), RB (PSA>0,2ng/ml) y tiempo hasta su aparición desde la PR. Se realiza también el análisis del control oncológico: El tratamiento recibido tras la RB, la progresión metastásica y el tiempo de supervivencia libre de enfermedad y libre de recidiva.

No disponemos de los datos sobre la longitud del margen ni el grado de Gleason en el margen de todos los casos, motivo por el cual no se analizan.

En el periodo 1997-2002, durante el cual la técnica quirúrgica empleada fue la PR abierta, se realizaba la linfadenectomía de forma rutinaria, siendo normalmente limitada a cadenas iliacas obturatrices externas. A partir del año 2002, ya con la técnica laparoscópica, el criterio empleado para la realización de linfadenectomía fue el de tener más de un 7% de probabilidad de afectación ganglionar preoperatoria según el nomograma de Partin modificado, realizándose una linfadenectomía limitada a cadenas ilioobturatrices.

La RB del PSA puede considerarse el primer indicio de un control oncológico incompleto, aunque no tiene por qué tener una repercusión en la mortalidad cáncer específica del paciente, como reflejan gran cantidad de trabajos de la literatura . De la misma manera, existen varias cifras para definir la RB. Nosotros adoptamos un valor de PSA >0,2ng/ml tras el tratamiento quirúrgico y tras un PSA postoperatorio <0,01 ng/mL.

El seguimiento del paciente se realiza cada 3 meses durante el primer año, con determinación de PSA en cada una de las consultas, pasando a la revisión cada 6 meses hasta el quinto año y anual a partir de entonces, en caso de no existir progresión bioquímica.

2.MÉTODOS

2.1. Anatomía patológica: Biopsias de próstata

2.1.1 Recogida y procesamiento

Las biopsias de próstata se toman de diferentes partes de la próstata guiadas mediante ecografía trans-rectal. El número de biopsias recogidas varía a lo largo de los años. Hasta 2004-2005 se tomaban una muestra por sextante, posteriormente se usó el nomograma de Viena, y actualmente se realizan 2 por sextante. Se envían al laboratorio de Anatomía Patológica en diferentes recipientes que corresponden a los sextantes prostáticos: Craneal derecho, Medio derecho, Ápex derecho, Craneal izquierdo, Medio izquierdo y Ápex izquierdo. De esta manera la localización de los cilindros prostáticos se designa específicamente.

Se cortan los bloques al menos a 3 niveles, y no se ponen más de dos cilindros en el mismo bloque, ya que juntar más de dos aumenta la pérdida de tejido en la sección. Las biopsias se fijan en formol.

2.1.2 Clasificación Gleason en biopsia con aguja fina

Casi todos los carcinomas hallados en muestras de biopsia con aguja son del tipo usual (acinar o convencional), para el cual el sistema de Gleason es el aplicado.

Las recomendaciones de 2005 de ISUP convienen en una contracción del patrón 3 y por consiguiente una expansión del patrón 4, siendo el grado 3 el más bajo asignado comúnmente. Esto conlleva que el GS7 es el grado asignado más común actualmente.


El patrón de Gleason 3 en términos modernos se describe como glándulas bien formadas, infiltrantes y pequeñas. Aquellas glándulas cribiformes, sin importar el tamaño son clasificadas como gleason 4. De acuerdo con la convención internacional actual el grado de Gleason consiste en el componente dominante (más extenso), más el segundo más común menor. Si hay 3 grados presentes, consiste en el más común sumado al más alto, independientemente de su extensión (sin regla del 5%). La presencia de carcinoma intraductal, invasión linfovascular o extensión extraprostática debe ser informada.

Términos diagnósticos recomendados para informar los hallazgos de la biopsia

prostática:

1. Benigno/negativo para malignidad.
2. Inflamación activa. Negativo para malignidad
3. Hiperplasia adenomatosa atípica/adenosis, sin evidencia de malignidad
4. Inflamación granulomatosa, negativa para malignidad
5. PIN alto grado, negativo para adenocarcinoma
6. PIN alto grado con glándulas atípicas, sospechoso para adenocarcinoma
7. Foco de glándulas atípicas/lesión sospechosa de adenocarcinoma/proliferación microacinar atípica, sospechosa de cáncer
8. Adenocarcinoma
 - Van der Kwast et al. 2013(119) (PIN = prostatic intra-epithelial neoplasia)

Hojas de recogida de datos del servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario La Paz.

 Nº DE BIOPSIAS:												
	A:		B:		C:		D:		E:		F:	
Nº DE CILINDROS												
MEDIDAS EN MM												
DIAGNOSTICO												
GLEASON												
CILINDROS AFECTOS	/		/		/		/		/		/	
PORCENTAJE												
INFIL PERINEURAL	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
INV VASCULAR	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
PIN ALTO GRADO												
OTROS												

RESUMEN					
TIPO HISTOLOGICO					
GRADO HISTOLOGICO	GLOBAL:		MAS ALTO EN UN CILINDRO:		
CUANTIFICACION	Total de % afecto:			% más alto en un cilindro:	
Nº de cilindros positivos	/	A	B	C	D E F
Nº de apartados positivos	/	A	B	C	D E F
PIN DE ALTO GRADO	SI	NO	A	B	C D E F
INVASION PERINEURAL:	SI	NO	INVASION LINFATICA:		SI NO
OTROS HALLAZGOS					
ESTUDIO DE INMUNO	SI	NO	p63 +/-	CKAPM +/-	RACEMASA +/-
NOTAS					
CODIGOS:					
Atrofia:	M45095	PIN III	M45062	Gleason 8/10	M45044
Inf cronica:	M45007	Gleason 6	M45042	A. focal mínimo	M45158
Inf aguda:	M45006	Gleason 7	M45103	P. Micro Atípica	M45094

2.2. Histopatología de especímenes de prostatectomía radical.

2.2.1. Procesamiento de la pieza de prostatectomía

1. El laboratorio de anatomía patológica recibe la pieza de prostatectomía radical en formol.
2. Una vez recibido, la pieza de prostatectomía radical se mide en vertical (ápex-base), en transverso (derecha-izquierda) y en sagital(anterior-posterior).
3. El peso del espécimen se registra y se tiñe con tinta china para la evaluación de los márgenes quirúrgicos e identificación precisa de la lateralidad .
4. Posteriormente , preferiblemente se incluye la pieza completa según esquema de inclusión en la figura al pie, lo que permite mejor evaluación de la localización, multifocalidad y heterogeneidad del cáncer..
5. Debe evaluarse exhaustivamente las características del ápex prostático que tienen repercusión en el diagnóstico, incluyendo la presencia de tumor en el margen, por lo que necesita una evaluación precisa de toda su convexidad. El método más efectivo es tomar una sección de aproximadamente 3-5mm de la porción más apical de la glándula y

después hacer un cono con el disco resultante para procesar el resto del ápex.

- Para informar de tumor en el cuello vesical, se deben ver glándulas cancerosas en los haces musculares (detrusor o muscularis propia) fuera de la próstata.

PROSTATA

Nº BIOPSIA N° Hª Clínica

Apellidos, nombre

Edad PSA N° biopsias previas PIN previos Sí No

<p>Biopsia diagnóstica <input type="text"/></p> <p>Adenocarcinoma <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> F</p> <p>PIN <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> F</p> <p>Gleason biopsia diagnóstica <input type="checkbox"/> 2-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> ≥8</p>	<p style="text-align: center;">PROSTATECTOMIA</p> <p>Peso <input type="text"/></p> <p style="text-align: center;">Estadio TNM</p> <p><input type="checkbox"/> pT1a <input type="checkbox"/> pT2a <input type="checkbox"/> pT3a <input type="checkbox"/> pT4 <input type="checkbox"/> Bordes <input type="checkbox"/> pT1b <input type="checkbox"/> pT2b <input type="checkbox"/> pT3b</p> <p>Gleason prostatectomía <input type="checkbox"/> 2-4 <input type="checkbox"/> 5-6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> ≥8</p>
--	---

D I D I D I D I D I D I D I D I D I D I

D I APEX I I

Esquema de inclusión de Anatomía Patológica

2.2.2. Información que debe contener el informe de Anatomía Patológica

Tipo (> 95 % de los CaP representan adenocarcinomas convencionales (acinar))
Gradación con arreglo a la puntuación de Gleason
(Sub)estadificación y estado de los bordes quirúrgicos del tumor
Si procede, localización y grado de extensión extraprostática, presencia de invasión del cuello de la vejiga, lateralización de la extensión extraprostática o invasión de las vesículas seminales, localización y extensión de los bordes quirúrgicos positivos
Puede facilitarse información adicional acerca de la multifocalidad, diámetro del tumor predominante y localización zonal (zona de transición, zona periférica, asta anterior) del tumor predominante

Tipo histológico
• Tipo de carcinoma, por ejemplo, acinar convencional, canalicular, etc.
Grado histológico
• Grado primario (predominante)
• Grado secundario
• Grado terciario (si procede)
• Puntuación de Gleason total/global
• Porcentaje aproximado de grado 4 o 5 de Gleason (opcional)
Cuantificación del tumor (opcional)
• Porcentaje afectado de la próstata
• Tamaño tumoral del nódulo predominante (si se identifica), diámetro máximo en mm
Estadificación anatomopatológica (pTNM)
• Presencia de extensión extraprostática (focal o extensa)
Si está presente, especificación de los focos
• Presencia de invasión de las vesículas seminales
• Si procede, ganglios linfáticos regionales
Localización
Número de ganglios linfáticos obtenidos
Número de ganglios linfáticos afectados
Bordes quirúrgicos
• Presencia de carcinoma en el borde
Si está presente, especificación de los focos y la invasión extra o intraprostática
Otros
• Si se identifica, presencia de invasión vascular
• Localización (foco, zona) del tumor predominante (opcional)
• Invasión perineural (opcional)
Si está presente, especificación de la invasión extra o intraprostática

2.2.3. Gradación de Gleason

La puntuación de Gleason es la suma del grado de Gleason predominante y el segundo grado predominante (en cuanto a volumen). Cuando sólo existe un grado, se duplica el grado primario. Cuando un grado supone $\leq 5\%$ del volumen del cáncer, este grado no se incorpora a la puntuación de Gleason (regla del 5%). Tanto el grado primario como el secundario deben indicarse además de la puntuación de Gleason (por ejemplo, puntuación de Gleason de 7 [4 + 3]). Se ofrece una puntuación de Gleason global cuando existen varios tumores, aunque también debe mencionarse un foco tumoral separado con una mayor puntuación de Gleason, ofreciendo dos puntuaciones en ese caso, la del tumor dominante en extensión y la del tumor pequeño pero con mayor grado, para no subestimar el potencial biológico del tumor. En el caso de un tumor mayor con un Gleason más alto que los tumores más pequeños, aunque estos en su conjunto superen la extensión del tumor mayor, según la conferencia de 2005 de la ISUP se recomienda asignar un GS separado a cada tumor o nódulo dominante, y reflejar el GS del dominante por tanto, obviando los pequeños con menor puntuación de Gleason.

Se utiliza el sistema de estadificación TNM de la Unión internacional contra el cáncer (UICC) para la estadificación anatomopatológica del carcinoma de próstata

El estado de los bordes es positivo cuando las células tumorales están en contacto con la tinta de la superficie de la pieza. El estado de los bordes es negativo cuando las células tumorales están muy cerca de la superficie teñida del borde o cuando se encuentran en la superficie del tejido en ausencia de tinta

2.2.4. Técnica básica: hematoxilina-eosina.

Todas las muestras estudiadas proceden de próstatas fijados en formol al 10% e incluidos en parafina. Hasta el 2011 aproximadamente, se dividía en 4 cada lámina prostática y se incluían en los bloques de parafina. Posteriormente se aumentó el tamaño del molde para el bloque de parafina permitiendo una lámina de la superficie

completa prostática. Se incluyen 6 láminas o lonchas de la pieza de prostatectomía en bloques de 5-6 mm.

De los bloques de las diferentes próstatas estudiadas se realizaron secciones histológicas de 3 μm . de espesor que fueron rehidratadas en alcoholes decrecientes, teñidas mediante hematoxilina-eosina de Harris y montadas mediante Depex®.

Sobre esas preparaciones de hematoxilina-eosina se hizo el estudio histológico y la clasificación de los tumores de próstata.

2.3. Descripción del estudio estadístico

Los datos se procesaron informáticamente mediante una base de datos en formato Microsoft Excel, que más tarde fue importada para su tratamiento estadístico en el programa SPSS versión 11.5.

Para la descripción de variables cuantitativas continuas se utilizó la media junto con la desviación estándar. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y frecuencias relativas expresadas en porcentaje

Las comparaciones entre variables cuantitativas continuas entre grupos independientes se realizó principalmente mediante pruebas paramétricas, utilizando la *t de Student*, cuando se comparaban dos grupos, o el ANOVA cuando el análisis implicaba tres o más grupos. Cuando por estratificación o selección de submuestras se trabajó con tamaños muestrales menores de 30 individuos, la significación estadística en este tipo de análisis se obtuvo mediante pruebas no paramétricas, *Kruskal-Wallis* o *U de Mann-Whitney*

El análisis de frecuencias entre variables cualitativas, se realizó mediante la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher cuando fue necesario (si $N < 20$, o si algún valor

en la tabla de valores esperados era menor de 5). Cuando se utilizó la χ^2 se aplicó en todos los casos la corrección de Yates.

El estudio multivariante se realizó mediante un modelo de Regresión Logística por pasos (forward stepwise). La bondad de ajuste se evaluó mediante el área bajo la curva ROC y su intervalo de confianza al 95%.

El estudio de la supervivencia se realizó mediante análisis Kaplan Meier y para los contrastes de hipótesis se utilizó el test Log-Rank. Para el descriptivo del tiempo se utilizó el tiempo mediano cuando fue posible.

RESULTADOS

III.RESULTADOS

1. DESCRIPTIVO DE LA SERIE

1.1 Descriptivo Preoperatorio

La edad media de la serie es 64,6 años y la mediana 65. La edad mínima fue 42 y la máxima 77.

El PSA preoperatorio fue de 9,4 ng/ml de media y la mediana 7,2ng/ml, ES=6,65. El PSA mínimo fue 1,7ng/ml y el máximo de 78,3ng/ml. Tabla 1.

Tabla 1. Descriptivo preoperatorio.

		EDAD	PSA PRE
N	Válidos	677	657
	Perdidos	0	20
Media		64,69	9,4144
Mediana		65,00	7,2000
Derivación Estándar		5,990	6,65821
Mínimo		42	1,70
Máximo		77	78,30

El tacto rectal fue no sospechoso(cT0) en el 60% de los pacientes (n=389), cT2 (nódulo palpable) en el 21.3% de los pacientes (n=138) y el 18,7% de los pacientes presentaron un tacto cT3 (extensión extraprostática)(n=121). Tabla 2.

Tabla 2. Distribución del Tacto Rectal.

	Frecuencia n	Porcentaje %	Porcentaje Válido %
cT0	389	57,5	60,0
cT2	138	20,4	21,3
cT3	121	17,9	18,7
Total	648	95,7	100,0
Perdidos	29	4,3	
N pacientes	677	100	

El índice de Gleason de las biopsias prostáticas ecodirigidas más frecuente fue el 3+3 (Foto 1), presente en 309 pacientes (45,6%), siendo en 66 pacientes (9,7%) mayor de Gleason 8. Tabla 3.

Foto 1. Adenocarcinoma Gleason 3+3 con cristaloides en su interior (HE x 200)

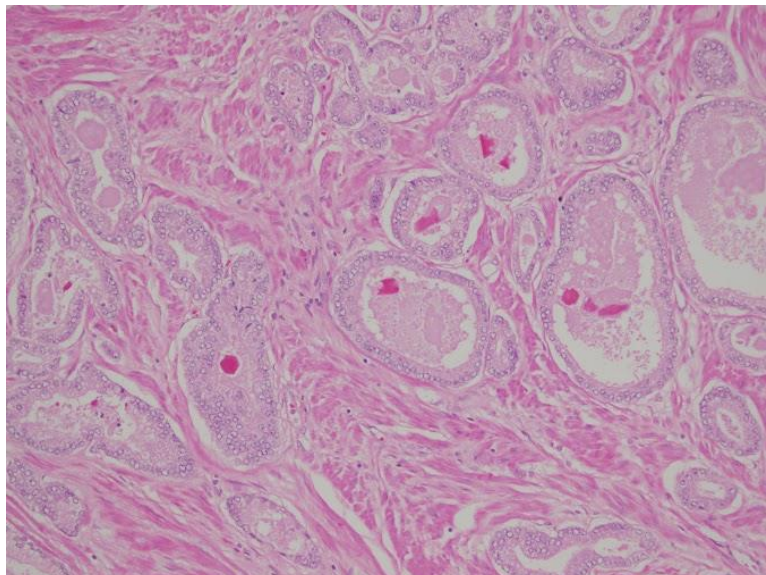


Tabla 3. Distribución del grado de Gleason en las biopsias prostáticas preoperatorias.

	3+3	3+4	3+5	4+3	4+4	4+5	5+3	5+4	5+5	Perdidos	Total
Frecuencia	309	192	23	108	15	19	4	5	0	1	677
Porcentaje	45,6	28,4	3,4	16	2,2	2,8	0,6	0,7	0	0,14	100

1.2 Descriptivo Postoperatorio

El estadio patológico que se presentó con más frecuencia fue el pT3a(73%),seguido del pT3b (18,3%). El pT4 fue el menos frecuente. Tabla 4.

Tabla 4. Distribución por estadios anatomopatológicos.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
pT2b	49	7.2	7.2
pT3a	494	73	73
pT3b	124	18.3	18.3
pT4	10	1.5	1.5
Total	677	100	100

El volumen tumoral fue de media 24,2% (mínimo 5% y máximo 95%), siendo la mediana 20 % y el error estándar 16,5. Tabla 5

Tabla 5. Descripción del volumen tumoral de las piezas quirúrgicas

		VOLUMEN TUMORAL %
N	Válidos	583
	Perdidos	94
Media		24,2
Mediana		20,0
Error Estándar		16,509
Mínimo		5
Máximo		95

Se halló infiltración perineural en el 79% de los pacientes (535 pacientes)(Foto 2 y 3). El 46,1% (311 pacientes) de los pacientes presentaron márgenes quirúrgicos positivos. El tumor fue unilateral en el 62,7% (413 pacientes) de los casos y bilateral en el 37,3% (246 pacientes). Tabla 6.

Foto 2. Invasión perineural por adenocarcinoma de próstata. (HE, x200)

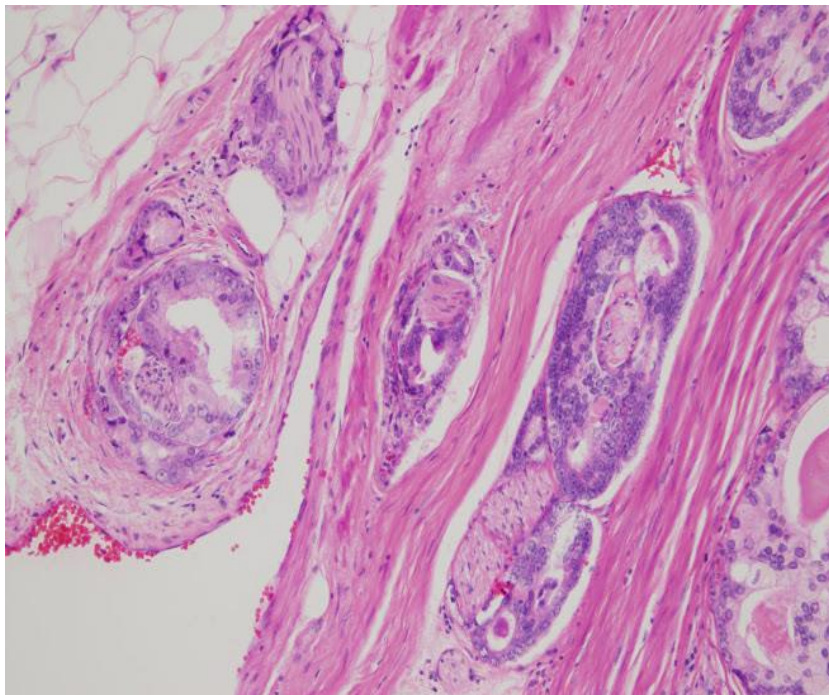


Foto 3. Imagen de invasión perineural con glándulas tumorales en la periferia y en medio un tracto nervioso con células neuronales. (HE, x200)

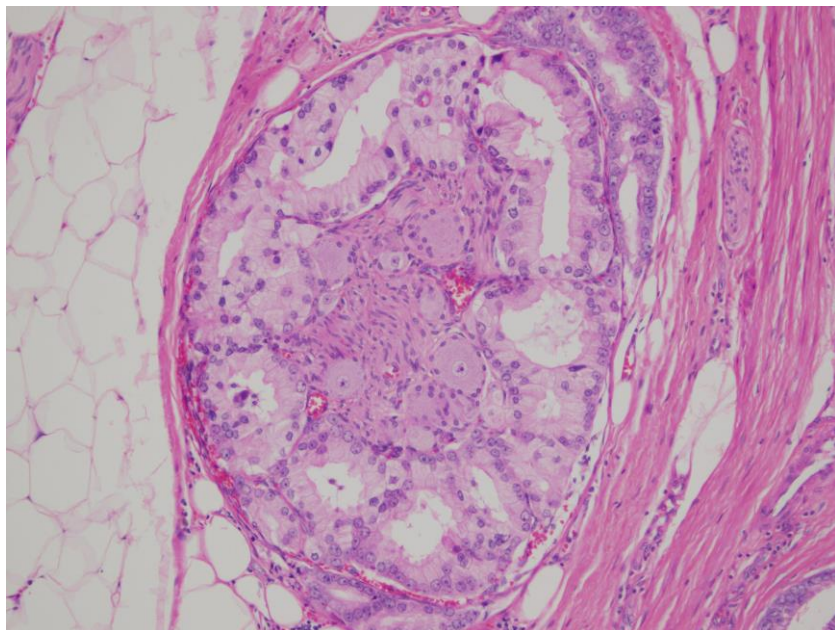


Tabla 6. Descripción de la infiltración perineural, y la bilateralidad tumoral.

	Infiltración perineural		Unilateral	Bilateral
	No	Si		
Pacientes (n)	141	535	413	246
Porcentaje (%)	20,8	79	61	36
Porcentaje válido (%)	20,9	79,1	62,7	37,3
Perdidos n(%)	1 (0,1)		18 (2,7%)	

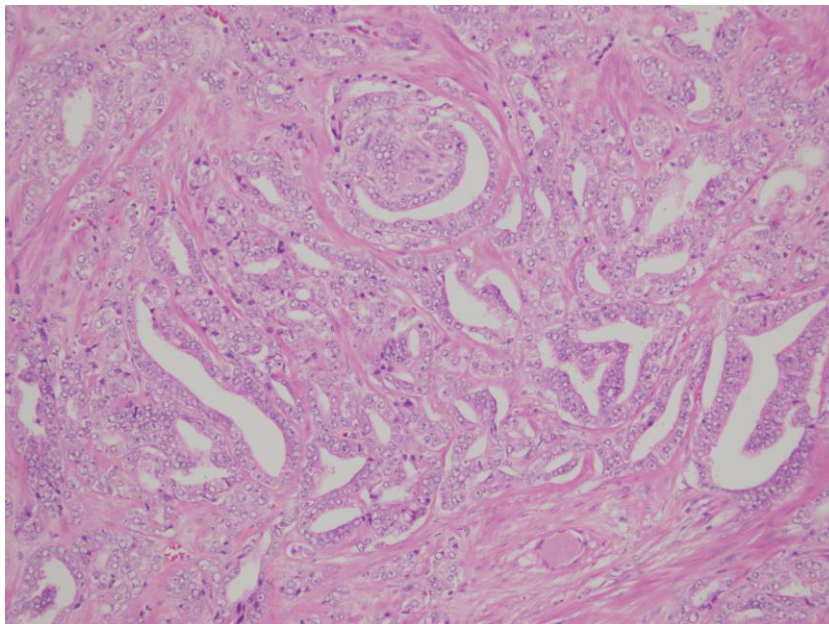
El índice de Gleason postoperatorio fue menor de 8 en 521 pacientes (77%) y mayor de 8 en 156 pacientes (23%).

La distribución por grado de Gleason en la pieza de prostatectomía se detalla en la tabla 7, siendo 3+4 el patrón más frecuente (35,2%) seguido del 4+3 (32,5%)(Foto 3).

Tabla 7. Distribución del grado de Gleason en la pieza de prostatectomía

	3+3	3+4	3+5	4+3	4+4	4+5	5+3	5+4	5+5	Total
Frecuencia (n)	65	238	35	220	33	59	9	17	3	677
Porcentaje (%)	9,5	35,2	5,2	32,5	4,9	8,7	1,3	2,5	0,4	100

Foto 3. Adenocarcinoma de próstata Gleason 4+3 (HE, x200)



Se realizó linfadenectomía en el 31% de los pacientes (213 pacientes). Tabla 8. El número de ganglios extraídos varió entre 1 y 27 ganglios, siendo 9,25 ganglios la media y 8 ganglios la mediana. El número de pacientes con ganglios positivos fue 27. Tabla 9.

Tabla 8. Descripción de la realización de linfadenectomía.

Linfadenectomía	No	Si
Pacientes n	464	213
Porcentaje %	68,5	31,5
Total n(%)	677 (100)	

Tabla 9. Descripción de la extracción de ganglios.

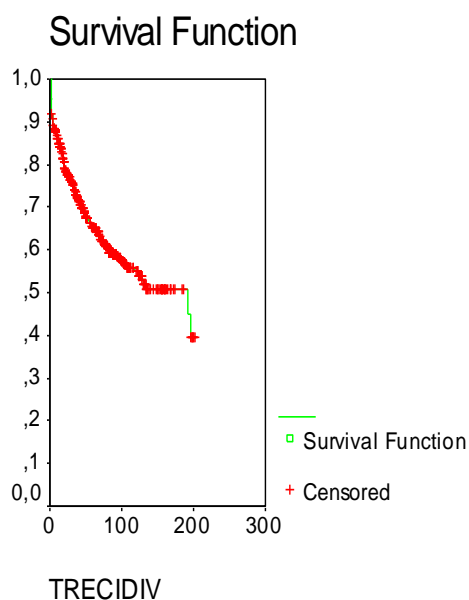
Ganglios	
Media	9,25
Mediana	8
Derivación Estándar	5,348
Pacientes G+(%)	27(12,5)

2. CONTROL ONCOLÓGICO

2.1 Análisis de la Recidiva Bioquímica

En el análisis global de recidiva bioquímica encontramos un 36,5% de los pacientes (n= 240) que la presentan frente a un 63,4% que no (n=416). Gráfico 1. El tiempo libre de recidiva bioquímica medio global fue de 122 meses (115-130; IC95%), ES=4. La mediana fue de 192 meses ES=47 (100-284; IC95%).

Gráfica 1. Análisis de la supervivencia libre de RB.



2.1.1 Análisis de la RB por estadíos patológicos

En el estadio pT2b (48 pacientes) hubo 13 pacientes (27,08%) que presentaron recidiva. El tiempo medio de supervivencia libre de RB (TSLRB) fue de 148 meses (123-172; IC95%) ES= 13.

En el estadio pT3a (477 pacientes) hubo 148 pacientes (31,03%) que presentaron recidiva bioquímica. El tiempo medio de supervivencia libre de RB fue de 131 meses (122-140; IC95%) ES=5.

En el estadio pT3b (121 pacientes) hubo 73 pacientes(60,3%) que presentaron recidiva bioquímica. El tiempo medio de supervivencia libre de RB fue de 68 meses (54-82; IC95%), ES=7.

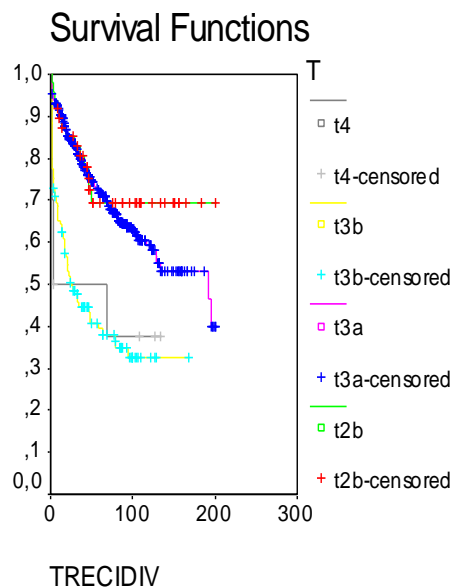
En el estadio pT4(10 pacientes) hubo 6 pacientes (60%) que presentaron recidiva bioquímica. El tiempo medio de supervivencia libre de RB fue de 60 meses (21-98 ; IC95%), ES= 19.

Tabla 10. Análisis de la RB por estadios patológicos

	Nº Pacientes (%)	Nº RB (%)	TSLRB (meses)p<0,05 CI95%
pT2b	48(7,2)	13 (27.08)	148 (123-172)
pT3a	477(73)	148 (31,03)	131(122-140)
pT3b	121(18,3)	73(60,3)	68(54-82)
pT4	10(1,5)	6(60)	60 (21-98)

Tras el análisis estadístico se determina que el estadio patológico (pT), tiene significación estadística en el tiempo de aparición de la recidiva bioquímica, o el tiempo libre de progresión con $p < 0,00001$, log Rank 66,09. Gráfica 2.

Gráfica 2. Análisis del tiempo de supervivencia libre de RB por estadios



2.1.2 Análisis de la RB por TR, Gleason en la biopsia, uni-bilateralidad del tumor

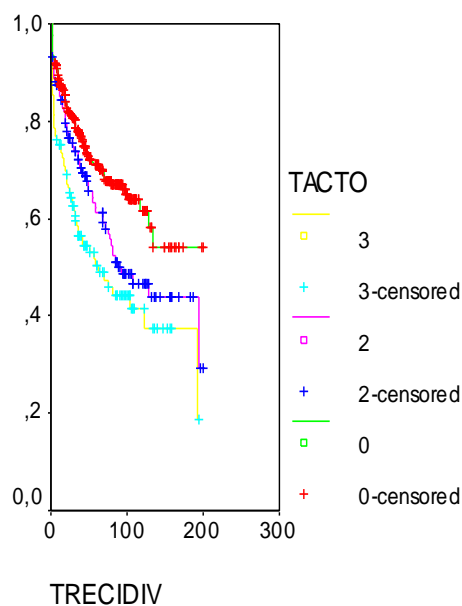
De 381 pacientes con tacto rectal no sospechoso (TR:0) 111 pacientes (29,13%) presentaron RB, con un tiempo medio de supervivencia libre de RB de 133 meses(121-144; IC 95%), ES=6.

El número de pacientes con TR con nódulo indurado (TR:2) fue de 135, de estos 61 presentaron RB (45,19%), con un tiempo medio de supervivencia libre de RB de 112 meses (96-127; IC 95%), ES=8.

El número de pacientes con TR con afectación extraprostática (TR:3) fue de 117 y presentaron RB 61 pacientes (52,14%), con un tiempo medio de supervivencia de 93 meses (76-110; IC 95%), ES=9.

El TR resultó tener significación estadística respecto al tiempo de supervivencia libre de recidiva con $p < 0,00001$, log Rank 21,49. Gráfica 4.

Gráfica 4. Análisis del tiempo de supervivencia libre de RB por TR.



El número de pacientes con Gleason <8 fue 591, de los cuales 204 presentaron RB (34,55%) con un tiempo medio de supervivencia libre de RB de 126 meses (117-134; CI95%). El número de pacientes con Gleason > 8 fue 66, de los cuales 36 presentaron RB (54,5%) con un tiempo medio de supervivencia libre de RB de 91 meses (69-114;CI95%). Tabla 11.

Tabla 11. Descripción de la RB en función del grado de Gleason en la biopsia.

	Nº Pacientes (%)	Nº BR (%)	TSLRB IC95%	(meses)p<0,05
Gleason <8	591 (90,1)	204 (34,55)	126 (117-134)	
Gleason ≥8	66 (9,7)	36(54,5)	91(69-114)	

El grado de Gleason mayor o menor de 8 en la biopsia tiene significación estadística respecto al tiempo de supervivencia libre de enfermedad con una $p < 0.0005$ y log Rank 12,04. Gráfica 5. En la foto 4 se muestra una imagen representativa de Gleason de alto grado.

Gráfica 5. Análisis del tiempo de supervivencia libre de RB por grado de Gleason

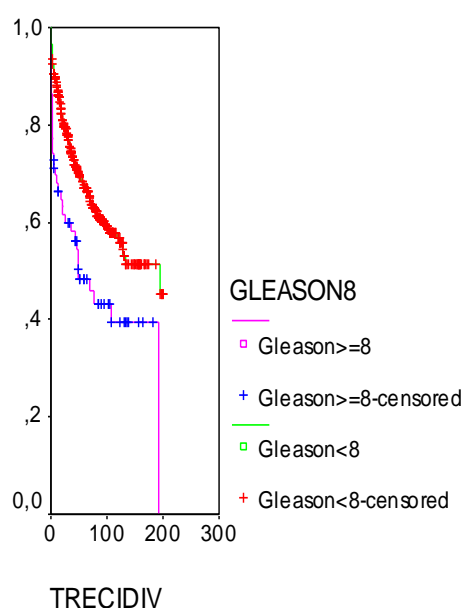
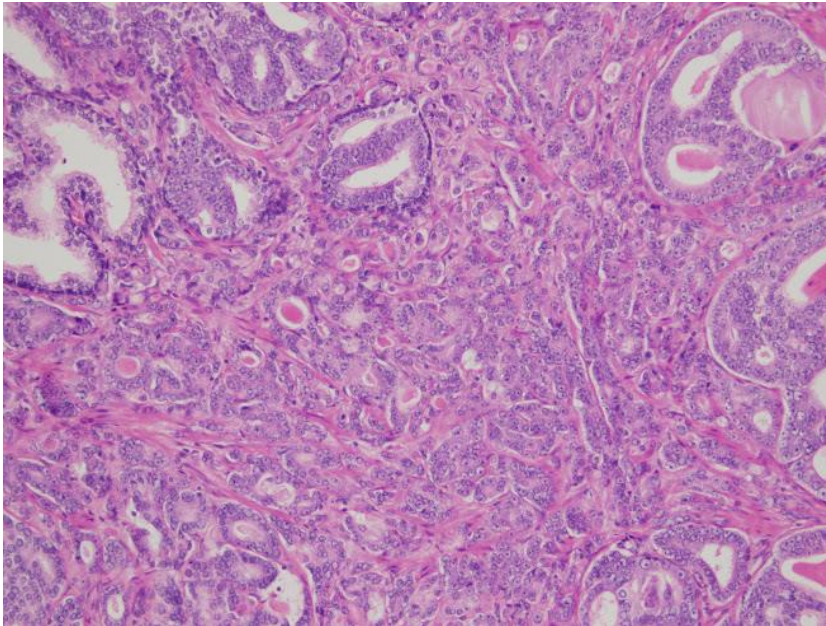
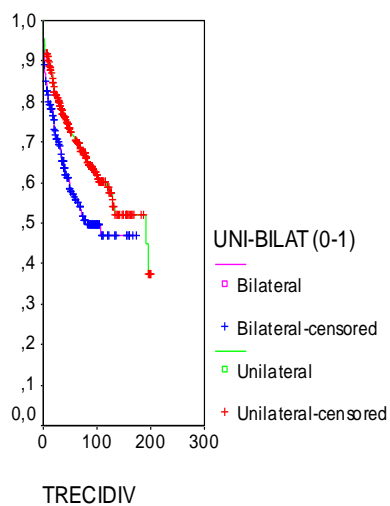


Foto 4. Gleason 4+5 con PIN de alto grado en la esquina superior izquierda (HE, x200).



Respecto a la unilateralidad/bilateralidad del tumor, se halló también significación estadística en el tiempo de supervivencia libre de RB, $p < 0,0008$, log Rank 11,18. El número de pacientes con tumor unilateral fue 399 y 133 presentaron recidiva (33,33%) con un tiempo de supervivencia libre de RB de 129 (119-138; CI95%), ES= 5. Gráfica 6. El número de pacientes con enfermedad bilateral fue de 242 pacientes de los cuales 102 presentaron RB (42,15%).

Gráfica 6: Análisis del tiempo de supervivencia libre de RB en tumores uni y bilaterales



2.1.3 Análisis de la RB por grado de Gleason en la pieza quirúrgica

El número de pacientes con Gleason <8 fue 511, de los cuales 162 presentaron RB (31,7%) con un tiempo medio de supervivencia libre de RB de 131 meses (122-139; CI95%). El número de pacientes con Gleason > 8 fue 153, de los cuales 79 presentaron RB (51,6%) con un tiempo medio de supervivencia libre de RB de 94 meses (78-109;IC95%). Tabla 12.

Tabla 12. Descripción de la RB en función del grado de Gleason en la pieza quirúrgica.

	Nº Pacientes (%)	Nº BR (%)	TSLRB IC95%	(meses)p<0,05
Gleason <8	511 (77)	162 (31,7)	131 (122-139)	
Gleason ≥8	153(23)	79(51,6)	94 (78-109)	

El grado de Gleason mayor o menor de 8 en la pieza quirúrgica tiene significación estadística respecto al tiempo de supervivencia libre de enfermedad con una $p < 0.00001$ y log Rank 28,49. Gráfica 7. Foto 5. Foto 6

Gráfica 7. Análisis del tiempo de supervivencia libre de RB.

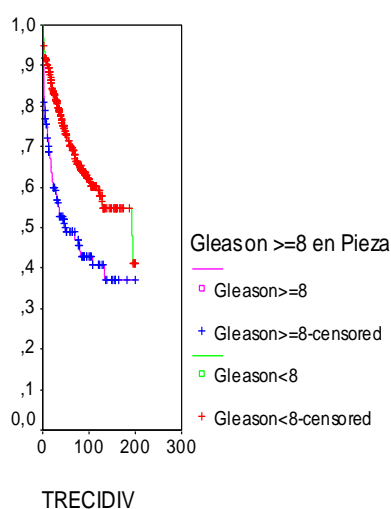


Foto 5. Grado de Gleason 4+5 (HE, x100)

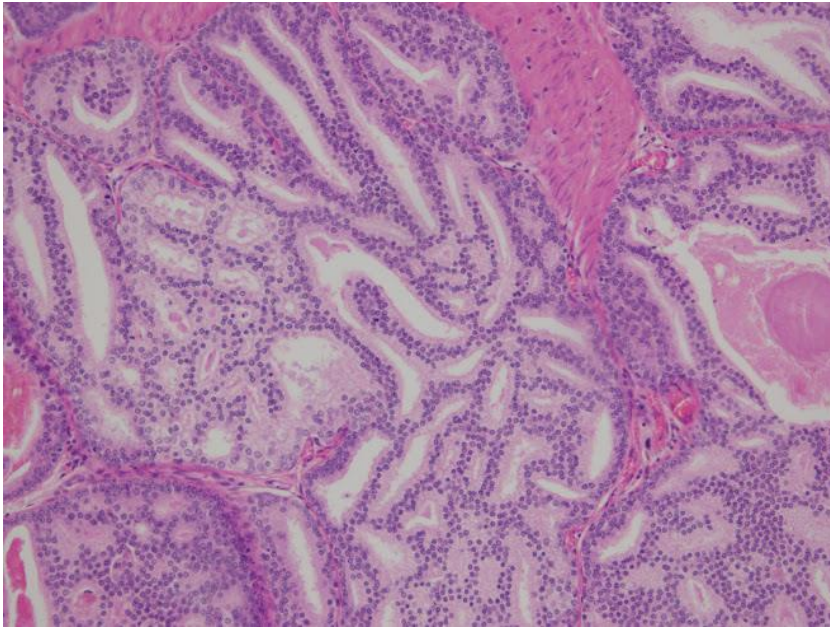
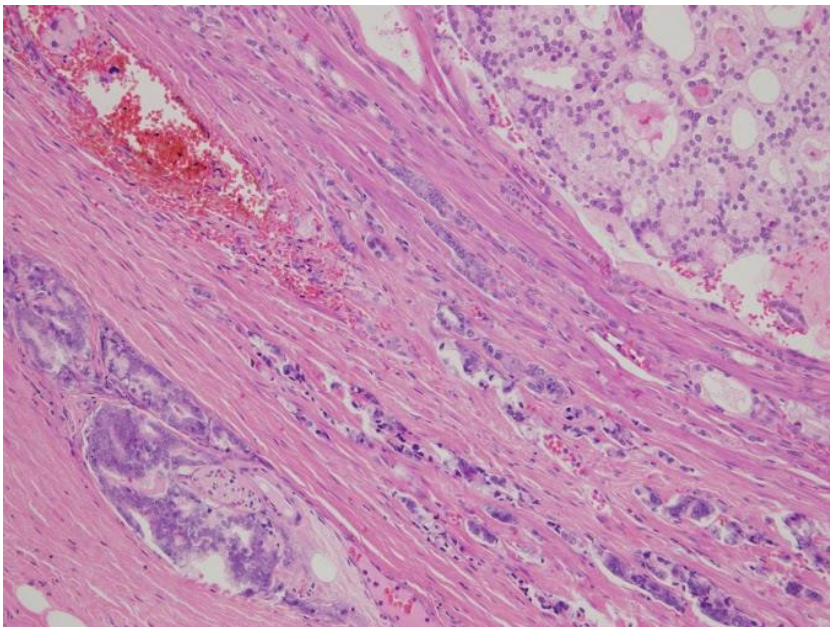


Foto 6. Adenocarcinoma Gleason 5 con invasión perineural en la periferia.
Un área de Gleason 4 con cambio de células claras en la esquina superior derecha (HE, x200)



2.1.4 Análisis de la RB por Linfadenectomía y Márgenes Quirúrgicos.

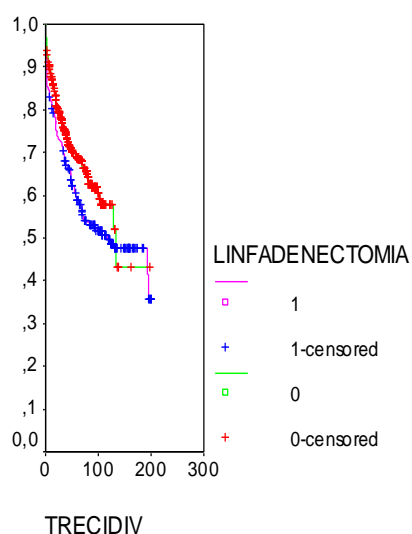
La linfadenectomía se realizó en 207 pacientes (31.5%). En 449 pacientes (68,5%) no se llevó a cabo. De los pacientes sin linfadenectomía, 139 (30,96%) presentaron RB, con 120 meses de supervivencia media libre de RB (106-135; CI95%). De los pacientes con linfadenectomía, 101 presentaron RB (48,79%), con 113 meses de supervivencia media libre de RB (53-181; CI95%). Tabla 13.

Tabla 13. Descripción de la RB en función de la linfadenectomía.

	Nº Pacientes (%)	Nº BR (%)	TSLRB (meses) p<0,05 CI95%
pN0	181 (27,5)	65(36)	120 (107-133)
pN1	26(3,9)	21(83)	117 (103-131)
LFD	207 (31,5)	101 (48,79)	113(101-125)
No LFD	450 (68,5)	139(30,9)	120(106-135)

La realización de linfadenectomía influye de manera significativa en el tiempo libre de supervivencia libre de RB con $p < 0,03$. Gráfica 8.

Gráfica 8. Análisis del tiempo de supervivencia libre de RB con y sin linfadenectomía.



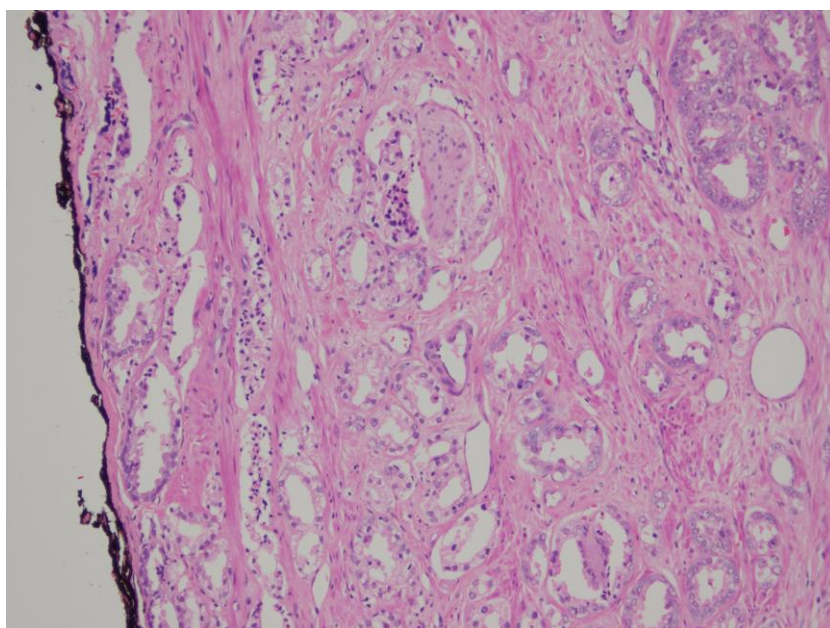
El número de pacientes que presentaron márgenes negativos fue 352 (53,9%) y positivos 301 (46,1%). La RB se produjo en 92 (26,1%) pacientes con MQN, y en 147 (48,9%) de aquellos con MQP. El tiempo medio de supervivencia libre de RB de aquellos con MQN fue de 139 meses (129-150; IC95%) y el de aquellos con MQP fue de 103 meses (92-114; CI95%). Tabla 14.

Tabla 14. Descripción de la RB en función de márgenes quirúrgicos

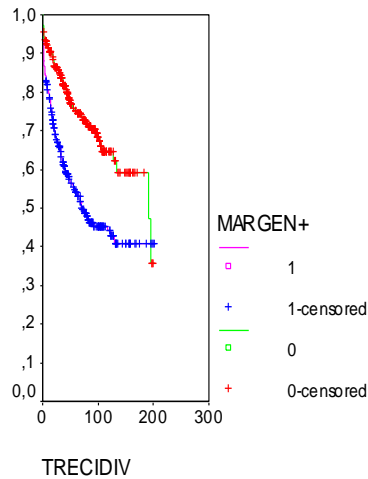
	Nº Pacientes (%)	Nº RB (%)	TSLRB (meses) p<0,05 CI95%
MQN	352 (53,9)	92(26,1)	139 (129-150)
MQP	301 (46,1)	147 (48,9)	103 (92-114)

La presencia de márgenes positivos tiene influencia estadísticamente significativa en el tiempo de supervivencia libre de RB, con $p < 0,0001$. Gráfica 9. En la foto 7 se pueden observar dos imágenes representativas de márgenes positivos correspondientes a las piezas quirúrgicas de nuestra serie.

Foto 8. Gleason 4+3 con glándulas tumorales contactando con el borde quirúrgico (pintado con tinta china negra) (HE x200)



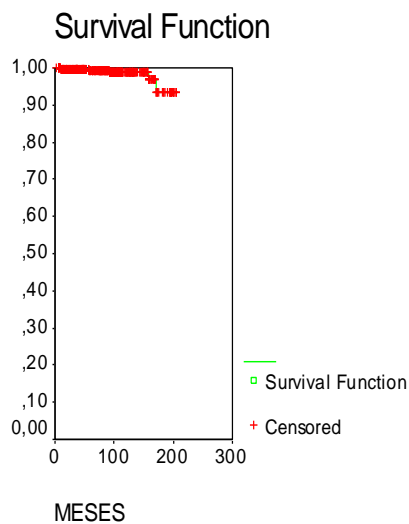
Gráfica 9. Análisis del tiempo de supervivencia libre de RB con márgenes quirúrgicos positivos y negativos.



2.2 Análisis de la Supervivencia Cáncer Específica (SCE)

El tiempo libre de supervivencia global medio fue de 201 meses (198-204; CI95%), ES= 2. La mediana fue de 205 meses. El número de éxitos cáncer específico fueron 7 de 657 pacientes analizados. Por tanto la supervivencia global de la serie fue de 98,93%. Gráfica 10.

Gráfica 10. Análisis de la supervivencia global de la serie.



2.2.1 Análisis de la SCE: Tacto Rectal, patrón de Gleason en la biopsia y en la pieza quirúrgica.

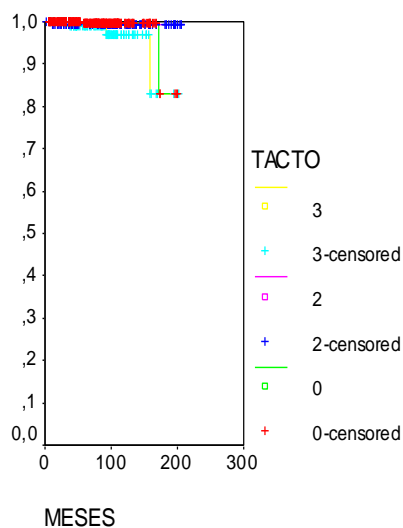
El tiempo de supervivencia medio de los pacientes con tacto rectal normal (cT0) fue de 195 meses, ES=4, IC (186-203). Para los pacientes con nódulo sospechoso (cT2) fue de 204 meses, ES=1, IC(201-206) y para la afectación extraprostática (cT3) fue de 191 meses, ES=6, IC(179-203). Tabla 15.

Tabla 15. Análisis de la supervivencia por TR.

cT	Total	Exitus
0	383	2(0,62%)
2	135	1(0,74%)
3	118	3(2,54%)
Total	630	6(0,94%)

No se halla significación estadística en el resultado de Kaplan Meier de análisis de la supervivencia, siendo la $p=0,0854$. Gráfica 11.

Gráfica 11. Análisis de la SCE por TR.



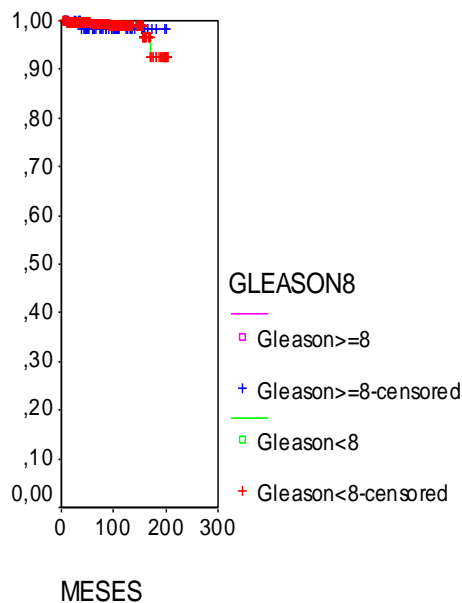
El tiempo medio de SCE de los pacientes con Gleason<8 en la biopsia fue de 201 meses (197-205;CI 95%),ES=2. Aquellos pacientes con Gleason>8 tuvieron un tiempo medio de supervivencia de 198 meses (192-204; CI95%), ES=3. Tabla 16.

Tabla 16. Distribución del número de exitus por CaP en función del índice de Gleason en la biopsia.

Gleason	Total	Exitus
Gleason <8	592	6 (1%)
Gleason >8	65	1 (1.5%)
Total	657	7 (1%)

El análisis de la supervivencia Kaplan Meier no halló significación estadística en el grado de Gleason en la biopsia, siendo la p=0,822. Gráfica 12.

Gráfica 12. Análisis de la supervivencia por grado de Gleason en la biopsia de próstata.



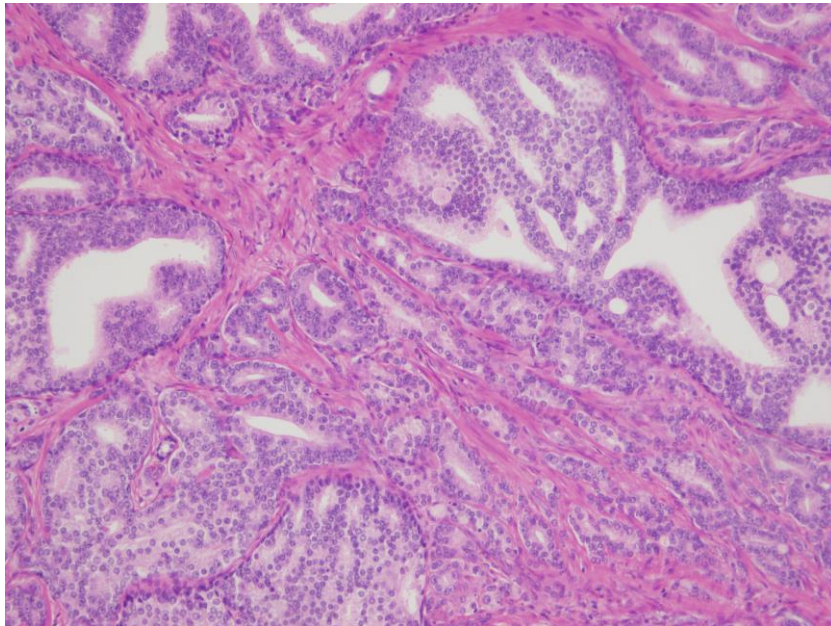
El tiempo medio de SCE de los pacientes con Gleason<8 en la pieza quirúrgica fue de 203 meses (201-206;CI 95%),ES=1. Aquellos pacientes con Gleason 8-10 tuvieron un tiempo medio de supervivencia de 190 meses (178-201; CI95%), ES=6. Tabla 17.

Tabla 17. Distribución del número de exitus por CaP en función del índice de Gleason en la pieza quirúrgica.

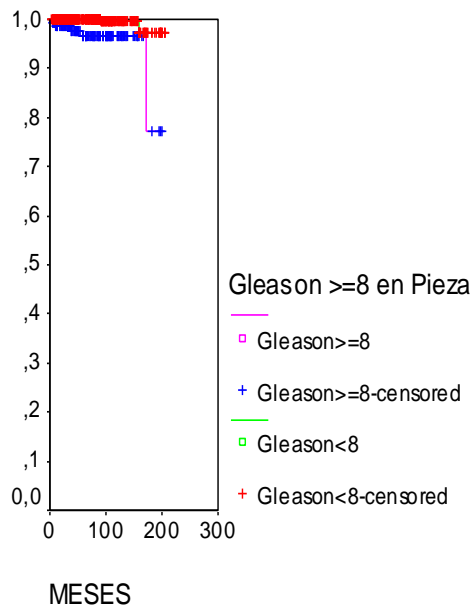
Gleason	Total	Exitus
Gleason <8	509	2 (0,4%)
Gleason >8	150	5 (3,33%)
Total	659	7 (1%)

El análisis de la supervivencia Kaplan Meier halló significación estadística en el grado de Gleason en la pieza quirúrgica, siendo la $p=0,0009$. Gráfica 13. Foto 9.

Foto 9. Gleason 4+5 con área de PIN de alto grado en el lado izquierdo (HE x100)



Gráfica 13. Análisis de la supervivencia por grado de Gleason en la pieza quirúrgica.



2.2.2 Análisis de la supervivencia: Estadíos, márgenes quirúrgicos, linfadenectomía

El tiempo de supervivencia media en el estadio pT2b es de 196 meses, ES=5, IC (187-205). En el estadio pT3a es de 204 meses, ES=1, IC (201-206). En el estadio pT3b el tiempo de supervivencia medio es considerablemente menor; 166 meses, ES=3, con un IC de (159-173) y en el estadio pT4 la media es de 144 meses; ES=15, IC(115-173).

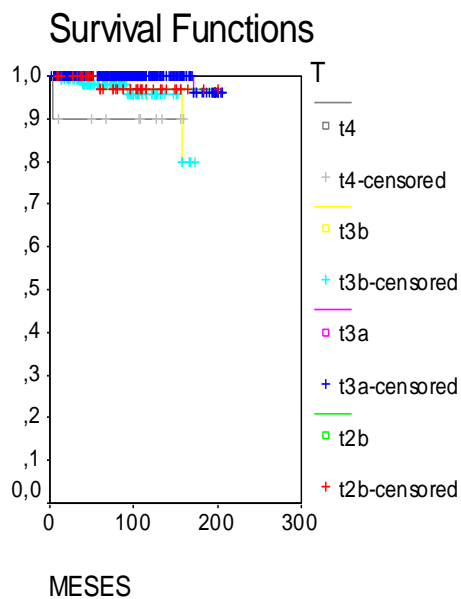
En la tabla 18 se indica el número total de pacientes por estadio y el número de exitus acontecidos en cada uno, así como el porcentaje que representa dentro del estadio.

Tabla 18. Número de pacientes por estadio y éxitus cáncer específico.

	Total	Éxitus
T2b	48	1 (2%)
T3a	480	1 (0,2%)
T3b	119	4(3,3%)
T4	10	1(10%)
Total	657	7(1,01%)

El análisis estadístico encuentra significación estadística entre los estadios: Log Rank= 20,15 con una significación estadística de $p=0,0002$. Gráfica 14.

Gráfica 14. Análisis de la supervivencia por estadio patológico.



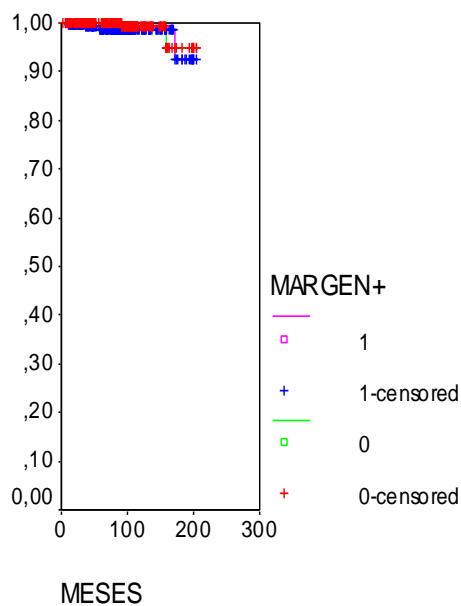
Respecto a los márgenes quirúrgicos, el tiempo de supervivencia medio es de 202 meses (198-206 IC 95%), $ES=2$ en aquellos pacientes con márgenes negativos y de 200 meses (195-204 IC 95%), $ES=2$, en aquellos con márgenes positivos. Tabla 19.

Tabla 19. Distribución de pacientes por márgenes quirúrgicos y éxitos cáncer específicos asociados.

Márgenes quirúrgicos	Total	Exitus
Negativos	349	2 (0,47%)
Positivos	305	4 (1,3%)
Total	654	6 (1%)

La presencia de márgenes quirúrgicos positivos no tiene asociación estadísticamente significativa con el tiempo libre de supervivencia, siendo $p=0,4481$. Gráfica 15.

Gráfica 15. Análisis de la supervivencia por MQP y MQN.



La realización de linfadenectomía versus la no linfadenectomía, no resulta ser estadísticamente significativo respecto al tiempo de supervivencia, con $p= 0,27$. (Gráfica 16).

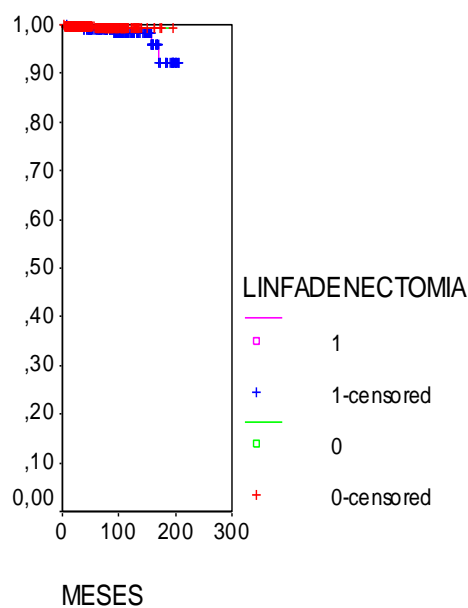
El tiempo medio de supervivencia de los pacientes a los que no se les realizó linfadenectomía es de 196 meses (IC 95% 195-197), $ES=1$. Aquellos pacientes a los que

se les realiza linfadenectomía tienen un tiempo medio de supervivencia de 200 meses, (IC 95%196- 204,ES=2). Tabla 20.

Tabla 20. Descripción del número de pacientes con linfadenectomía y sin linfadenectomía y el porcentaje de éxitos en cada grupo.

LINFADENECTOMIA	Total	Exitus
LINFADENECTOMIA no	452	2 (0,44%)
LINFADENECTOMIA si	206	5 (2,44%)
Total	658	7 (1,1%)

Gráfica 16. Análisis de la supervivencia en pacientes con linfadenectomía y sin linfadenectomía.



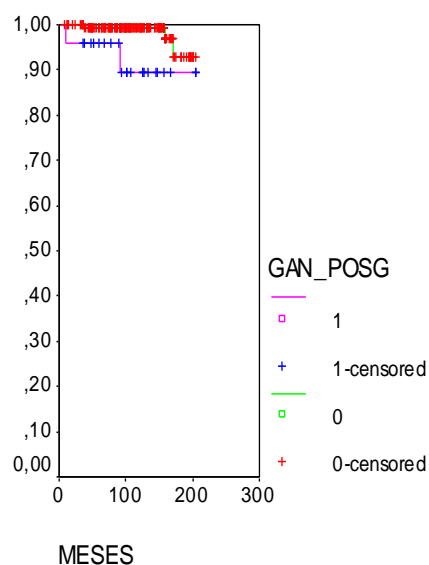
El tiempo medio de supervivencia de los pacientes con ganglios negativos es de 201 meses (ES=2; CI 95% 198-205) y el de aquellos con ganglios positivos es de 190 (ES=10;CI 95% 169-210). Tabla 21.

Tabla 21. Descripción del número de pacientes con ganglios positivos y negativos y el porcentaje de éxitos en cada grupo.

GANGLIOS	Total	Exitus
G.Positivos	24	2 (8,33%)
G.Negativos	182	3 (1,65%)
Total	206	5 (2,5%)

La presencia de ganglios positivos resulta estadísticamente significativa en el análisis de supervivencia Kaplan Meier, con $p=0,02$ y $\log \text{Rank}=5,28$. Gráfica 17.

Gráfica 17. Análisis de la supervivencia en pacientes con ganglios positivos y negativos.



2.3 Control Oncológico tras Recidiva bioquímica

Se produjo recidiva bioquímica en 240 casos (36,3%) en los que se optó por diferentes opciones de control oncológico. Recibieron radioterapia 88 (36,5%) de ellos. Se aplicó hormonoterapia en 58 (24,1%) pacientes, y ambos tratamientos se usaron en 51 (21,2%). Permanecieron en vigilancia activa 25 pacientes (10,4%) y 18 (7,5%) se perdieron en el seguimiento.

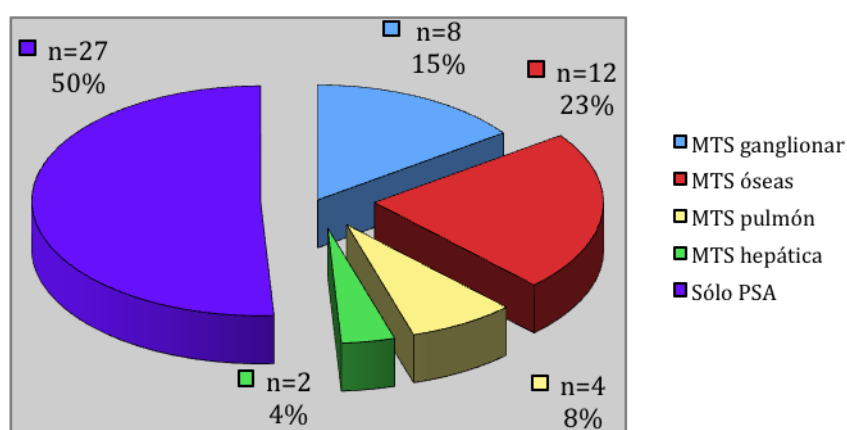
El control oncológico tras el tratamiento recibido se consiguió en 169 pacientes (76.5%), en la tabla 22 se describe para cada tipo de terapia aplicada. No se halló diferencias significativas en el test de Pearson Chi-cuadrado entre las diferentes opciones terapéuticas y el control oncológico.

Tabla 22. Descripción del control oncológico para cada tipo de terapia en aquellos pacientes que recidivan.

	RT n(%)	HT n(%)	RT+HT n(%)	VA n(%)
Terapia n	88 (39,8)	57 (25,8)	51(23,1)	25(11,3)
(%)				
Control n(%)	62 (70,5)	47 (82,5)	39 (76,5)	21 (84)

El número total de pacientes que no lograron el control oncológico tras la recidiva bioquímica fue 53 (23.5%). Lo más frecuente fue la progresión del PSA sin metástasis (50%). La metástasis más frecuente fue la ósea (22,6%), seguido de la ganglionar (15.1%). (Gráfico 18)

Gráfico 18. Descripción de la progresión



De los 53 pacientes con RB que progresaron, hay 19 pacientes (35,8%) que no responden a segundas maniobras. En la tabla 23 se describe el tipo de tratamiento recibido tras la RB y la correspondencia con el segundo control oncológico. No se halló

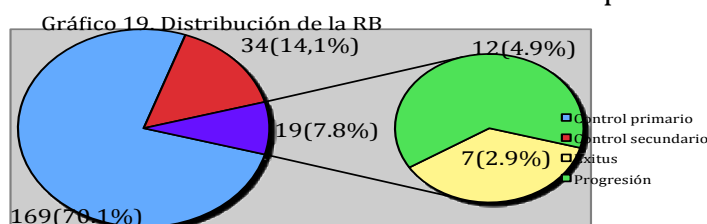
correspondencia estadísticamente significativa entre el tipo de tratamiento recibido tras la RB y el segundo control oncológico en el test de Chi Cuadrado ($p= 0,26$).

Tabla 23. Segundo control oncológico en función del tratamiento recibido tras la RB.

	RT n(%)	HT n(%)	RT+HT n(%)	VA n(%)
Terapia				
n	26 (49%)	11 (20,7)	12(22,6)	4(7,5)
(%)				
2do Control	21(80,7%)	3 (27,2%)	7 (58,3%)	1 (25%)
n (%)				

Como segunda maniobra 41 recibieron hormonoterapia y 11 pacientes no la recibieron, además 15 pacientes recibieron otro tipo de terapia de salvamiento.

El éxito se produce en 7 de los 19 pacientes que progresaron, el 36% , lo que supone un 2.9% de aquellos que habían presentado RB (240 pacientes) y un 1,06% de la serie completa. En el gráfico 19 se muestra la distribución de los pacientes que presentaron RB (241 pacientes), los que respondieron tras la primera maniobra de tratamiento (169 pacientes), los que progresan pero posteriormente se controlan con segundas medidas (34 pacientes) y aquellos que tras progresar no se logra control (19 pacientes).



El tipo de tratamiento recibido tras la RB no se asoció de manera estadísticamente significativa con la mortalidad cáncer específica ($p=0,54$) tras el test de Chi Cuadrado. Tabla 24.

Tabla 24. MCE por tipo de tratamiento recibido tras la recidiva bioquímica.

		RT n(%)	HT n(%)	RT+HT n(%)	VA n(%)
Terapia	n	88 (36,5)	58 (24,1)	1(21,2)	32(13,3)
Exitus(%)		2 (2,3)	3(4,7%)	1(2)	0 (0)

Se realizó test de Chi Cuadrado con corrección de Fisher para determinar la relación entre el escape del segundo control y el exitus cáncer específico, hallándose estadísticamente significativo ($p=0,002$). Tabla 25

Tabla 25. MCE tras escape del segundo control

	Exitus 0	Exitus 1	Total
Segundo Control 0	14(73,7)	5 (26,3)	19
Segundo Control 1	34 (100)	0 (0)	34

Se analizó la relación entre la recidiva precoz (<36meses) y la MCE por cáncer de próstata, y 6 de los 7 pacientes que mueren por CaP tienen recidiva precoz, el otro no se conoce cuando la presenta. Tras realizar el test de Pearson Chi cuadrado, no se halla significación estadística entre la recidiva precoz y la MCE, siendo la $p=0,18$.

3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

3.1 Análisis Multivariante de los factores que influyen en la RB

Realizamos un análisis multivariante para evaluar el impacto independiente de los factores que influyen en la RB: Tacto rectal, estadio patológico, Gleason en la pieza quirúrgica, presencia de tumor bilateral, realización de linfadenectomía, infiltración perineural y PSA preoperatorio.

Para ello se aplicó la regresión de Cox, siendo factores independientes de RB: el estadio patológico, el Gleason 8-10 en la pieza quirúrgica, los MQP y el PSA preoperatorio. En la tabla 26 se muestra la significación estadística de cada uno de ellos y el Odds Ratio respectivamente.

Tabla 26. Descripción de los factores independientes tras el Análisis Multivariante en la RB.

		p	Odds Ratio (95%IC)
Estadio pT	pT2b	0,0001	
	pT3a	0,063	1,77 (0,61-1,92)
	pT3b	0,0001	4,22 (1,81-5,92)
	pT4	0,153	2,28 (0,81-7,73)
MQP		0,0001	1,90 (1,45-2,49)
Gleason pieza qx		0,0001	2,16 (1,6-2,92)
PSA preoperatorio		0,0001	1,03(1,02-1,052)

Tras observar los resultados del análisis multivariante, decidimos agrupar las variables de estadio patológico en dos (pT2b+pT3a y pT3b+pT4), al observar que dos de ellas no presentaban significación estadística respecto a pT2b (pT3a y pT4). El resultado se muestra en la Tabla 27.

Tabla 27. Descripción de los factores independientes tras el Análisis Multivariante en la RB con pT agrupado.

	p	Odds Ratio (95%IC)
pT(\geqpT3b)	0,0001	2,48 (1,87-3,3)
MQP	0,0001	1,92(1,47-2,51)
Gleason pieza qx	0,0001	1,92(1,45-2,55)
PSA preoperatorio	0,0001	1,03(1,02-1,05)

Posteriormente se realizó un análisis del OR crudo por cada variable mediante el test de Chi Cuadrado con corrección de Fisher, para determinar el cambio en el mismo tras el análisis multivariante, de manera que se pueda observar el nivel de influencia que presentan unas sobre otras. Tabla 28.

Tabla 28. Variación en OR entre análisis univariante y multivariante.

	OR univariante	OR multivariante
pT	3,47(2,34-5,16)	2,48 (1,87-3,3)
MQP	2,73(1,97-3,78)	1,92(1,47-2,51)
Gleason pieza 1x	2,3 (1,59-3,32)	1,92(1,45-2,55)
PSA preoperatorio	1,04	1,03(1,02-1,05)

Tras observar los resultados, quisimos realizar el test de Chi Cuadrado para confirmar la asociación entre MQP y el estadio patológico, siendo este con corrección de Fisher estadísticamente significativo ($p=0,008$). Ambas variables expresan una relación lineal o causalidad, es decir que a mayor dosis de una, mayor respuesta de la otra (valor de asociación lineal=6,993).

3.2 Análisis Multivariante de los factores que influyen en la SCE

Realizamos un análisis multivariante para evaluar el impacto independiente de los factores que influyen en la SCE: Tacto rectal, estadio patológico, Gleason en la pieza quirúrgica, realización de linfadenectomía, ganglios positivos, infiltración perineural y márgenes quirúrgicos positivos.

Para ello se aplicó la regresión de Cox, resultando factores independientes de MCE: el Gleason 8-10 en la pieza quirúrgica y el PSA preoperatorio. En la tabla 29 se muestra la significación estadística de cada uno de ellos y el Odds Ratio respectivamente.

Tabla 29. Descripción de los factores independientes tras el Análisis Multivariante en la SCE.

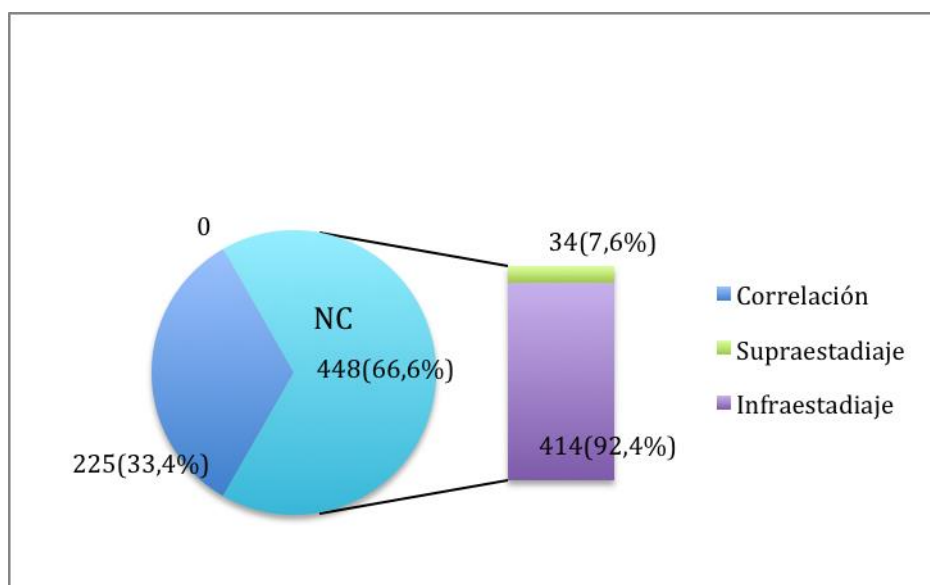
	p	Odds Ratio (95%IC)
Gleason pieza qx	0,016	27,12 (1,8-402,2)
PSA preoperatorio	0,001	1,036 (1,03-1,015)

Cuando comparamos el OR del multivariante para el Gleason de la pieza quirúrgica observamos que aumenta respecto al OR crudo realizado mediante test de Chi Cuadrado con corrección de Fisher ($p=0,002$) (OR=8,741; IC 1,67-45,52).

4. ANÁLISIS DE LA CORRESPONDENCIA ANATOMOPATOLÓGICA

Realizamos un estudio de la correlación entre el grado de Gleason en la biopsia y en la pieza de prostatectomía. Se halló una correlación total de 33,4% (225 pacientes). En aquellos que no había correlación (NC) el 92,4% (414 pacientes) fueron por infraestadificación y el 7,6% (34 pacientes) por supraestadaje. Gráfico 20 .

Gráfico 20. Descripción de la correlación Anatomopatológica entre el grado de Gleason de la biopsia y de la pieza quirúrgica.



Consideramos que cuando el índice de Gleason de la biopsia era ≤ 7 y el de la pieza ≥ 8 , se producía un cambio de nivel, al pasar a ser un tumor de alto grado. Hubo cambio de nivel en el 22,8% de los pacientes que no habían presentado correlación, que supone un 15% del total. Gráfico 21. Fotos 10, 11, 12 muestran diferentes patrones de Gleason que corresponderían a alto y bajo grado.

Foto 10. Gleason 4+3 (HE, x200)

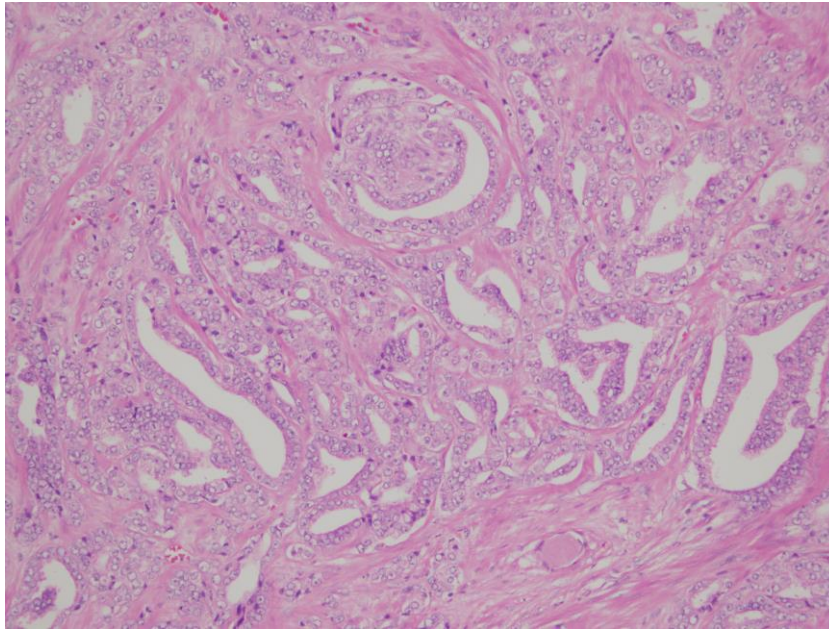


Foto 11. Gleason 4+5 con cambio de células claras (HE, x200)

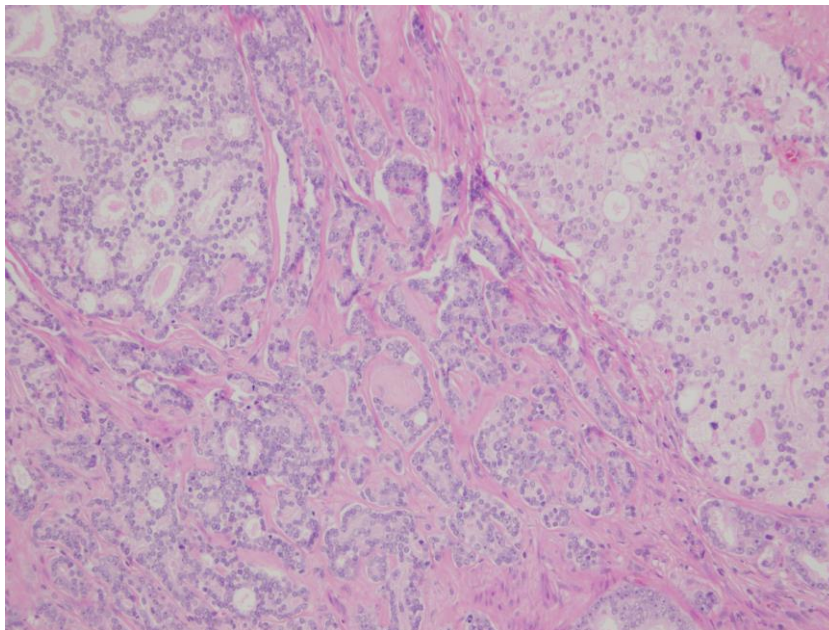


Foto 12. Gleason 3+3 con cambios cristaloides en interior (HE, x 400).

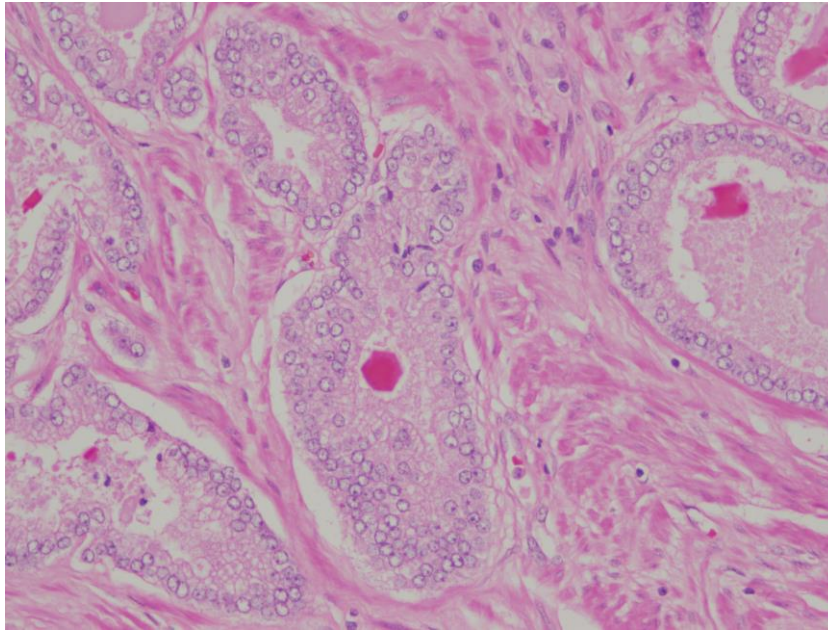
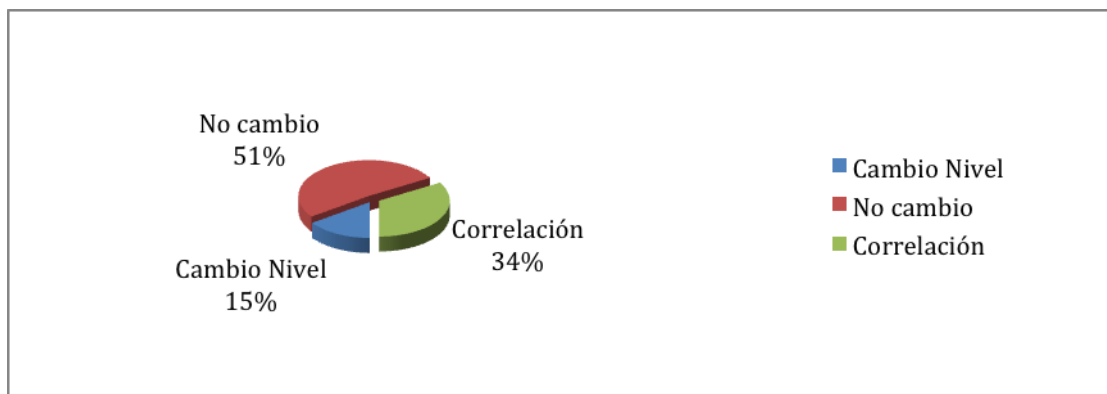
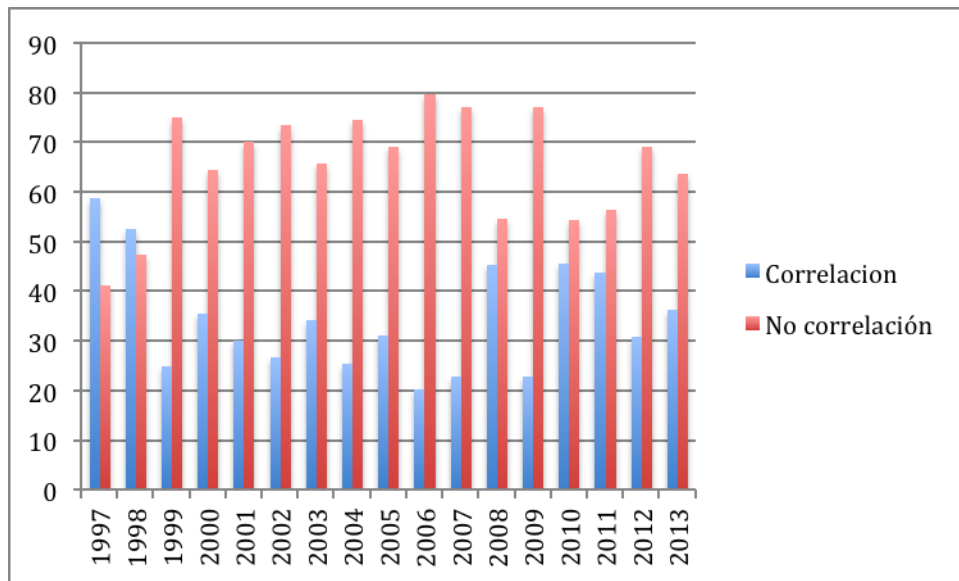


Gráfico 21. Cambio de nivel tras análisis de la pieza de prostatectomía



Al tratarse de un periodo prolongado de análisis, hemos estudiado si se produce una variación en la correlación entre la biopsia y la pieza con los años, encontrando el periodo de máxima correlación en el año 1997. Gráfica 22.

Gráfica 22. Descripción de la correlación anatomopatológica a lo largo de los años en porcentajes.



Tras el análisis estadístico de la varianza, (ANOVA), no se halla asociación estadísticamente significativa entre el valor del PSA y la correlación anatomopatológica ($p=0,138$). También se analiza la asociación de la correlación anatomopatológica con la edad, no siendo tampoco significativamente estadística. ($p=0,560$)

En la tabla 30 se explica la relación existente entre tumor unilateral o bilateral en la biopsia y la correlación anatomopatológica.

Tabla 30. Relación entre tumor unilateral o bilateral y la correlación anatomopatológica.

	No Correlación n(%)	Correlación n(%)	Total n(%)
Unilateral	275 (66,7)	137 (33,3)	412 (100)
Bilateral	169 (68,7)	77 (31,3)	246 (100)
Total	444 (67,5)	214 (32,5)	658 (100)

El 66,7% (275 pacientes) de los pacientes con tumores unilaterales no tiene correlación anatomopatológica entre el grado de Gleason en la biopsia y en la pieza de prostatectomía. El 68,7% de los pacientes con tumores bilaterales tampoco tiene correlación anatomopatológica.

Tras realizar el test de Pearson Chi cuadrado, no se halla asociación significativa entre la unilateralidad o bilateralidad del tumor y la correlación anatomopatológica ($p=0,334$). Tampoco se halla con el infra o supraestadiaje de la biopsia ($p=0,233$), ni con el cambio de nivel ($p=0,129$).

Se realiza el test ANOVA, para determinar si el tanto por ciento de cores (cilindros) extraídos en la biopsia trans-rectal de próstata tiene relación estadísticamente significativa con la correlación anatomopatológica, siendo este test negativo ($p=0,108$). De igual manera se realiza para determinar si el peso de la glándula y el volumen tumoral en la pieza tienen relación estadísticamente significativa con la correlación anatomopatológica, siendo este test negativo ($p=0,926$ y $p=0,083$ respectivamente).

Se realiza el test ANOVA para determinar si los factores: Edad, PSA preoperatorio, porcentaje de cores positivos, peso y volumen tumoral, tienen relación con la el infra/supraestadiaje, siendo el test negativo para todos ellos, y por lo tanto no tienen asociación estadísticamente significativa.

DISCUSIÓN

IV. DISCUSIÓN

1 DESCRIPCIÓN DE LA SERIE

1.1 Introducción

En el momento actual el cáncer de próstata de alto y muy alto riesgo supone en torno al 15-20% de los casos que se diagnostican (120). Se trata de un tipo de tumor con un comportamiento variable y más agresivo de lo habitual. Por este motivo, creemos que se hace necesario analizar los posibles factores que pueden influir en el control oncológico del mismo y nos orienten hacia el tratamiento y seguimiento más adecuados.

Presentamos nuestra experiencia de tratamiento quirúrgico (abierto y laparoscópico) en cáncer de próstata considerado de alto riesgo según los criterios actuales(121). Al tratarse de un periodo de tiempo prolongado (16 años), el trabajo presenta unos defectos propios de esta circunstancia: variación en el método diagnóstico (pasar de realizar biopsias por sextantes a tomar 12 o más cilindros de muestras), cambio en la técnica quirúrgica (prostatectomía abierta y laparoscópica) o variación en los criterios de la realización de linfadenectomía. Sin embargo, ante los resultados obtenidos, creemos que estos defectos del estudio no son del todo determinantes y las conclusiones obtenidas pueden ser válidas.

1.2. Descriptivo de la serie preoperatorio

1.2.1 Generalidades

Se trata de una serie amplia (677 pacientes), con un seguimiento medio de casi 10 años (113 meses). Esto se ajusta a las series más actuales que analizan los factores que influyen en la recidiva bioquímica y mortalidad, tal y como se describe en la revisión sistemática realizada por Yossepowitch et al, publicada en 2014 con 74 artículos revisados (122). Sin embargo, la historia natural de la enfermedad hace necesario un seguimiento mayor de 10 años para obtener resultados fiables sobre mortalidad.

El cáncer de próstata representa aproximadamente el 12% de los cánceres diagnosticados en Europa y es uno de los tumores más prevalentes en España. Desde la introducción de la medición del PSA como un test de screening precoz para el cáncer de próstata, la tasa de diagnóstico ha aumentado significativamente, y la mortalidad específica ha disminuido en la mayoría de los países occidentales. Aunque el impacto del screening en la reducción de la mortalidad se ha probado con el tiempo, debido al riesgo de sobre-diagnóstico y sobre-tratamiento en un gran número de pacientes, no hay un acuerdo claro respecto a su recomendación. Esto se debe a la elevada edad media al diagnóstico y la migración de nuevos casos detectados a estadio tempranos. En el trabajo de Cózar et al. National Prostate Cancer Registry in Spain 2010, publicado en mayo de 2013 (38) la edad media de los pacientes fue de 69 años. Resaltan que el 71% de los pacientes tenían más de 65 años y el 23% de los pacientes eran mayores de 75 años. La edad media de nuestra serie son 64,6 años lo cual indica que el diagnóstico de la enfermedad se realiza igual de precozmente que en la mayoría de los centros, lo cual es importante en el cáncer de próstata de alto y muy alto riesgo (22). Teniendo en cuenta que la esperanza de vida en España para los varones es de 84 años al nacimiento, muchos de estos pacientes son candidatos para algún tipo de acción terapéutica, a pesar de que la edad media al diagnóstico sea mayor.

1.2.2 El PSA

A pesar de la elevada prevalencia del CaP entre los hombres europeos, con una incidencia de 214/1000, la mortalidad es significativamente más baja que otros tipos de cáncer. Esto sugiere que bastantes hombres presentaran CaP no agresivo, el cual no tiene necesidad de tratamiento inmediato. Así pues, se intenta identificar factores de riesgo basados en parámetros clínicos, serológicos e histopatológicos que puedan ayudar en la predicción de la agresividad del cáncer de próstata y en identificar aquellos que podrían precisar tratamiento activo(57). En el trabajo de Loeb et al(14) se evalúa la utilidad clínica del PSA, PSA DT y PSAV para predecir la presencia de cáncer de próstata de mayor agresividad. En un estudio de 681 pacientes, de los cuales 98 tenían cáncer de próstata y 27 de estos de alto riesgo, los autores identifican el PSAV como el parámetro más significativo para predecir una enfermedad más agresiva, mientras que

el PSA DT no tuvo impacto significativo en los modelos de predicción. Estos hallazgos sugieren la posibilidad del uso del PSAV para identificar hombres con una enfermedad más agresiva y que por tanto se podrían beneficiar de una biopsia de próstata independientemente del nivel de PSA, sin embargo existe la necesidad de estudios prospectivos para poder afirmarlo.

El PSA es el principal parámetro en los modelos que predicen el estadio patológico y el grado para la prostatectomía radical. De estos, las tablas de Partin representan la herramienta más utilizada. En el trabajo de Briganti et al.(123) plantean la hipótesis de que en aquellos pacientes con valores muy bajos o muy altos de PSA, las tablas de Partin no son ideales y evalúan la capacidad de predecir con exactitud el estadio patológico tras la prostatectomía radical de acuerdo con los rangos de PSA: <2.5, 2.5-20 y >20 ng/ml. En su serie encuentran tan sólo un 10% con PSA>20ng/ml y concluyen que en aquellos pacientes con estos valores, los modelos de predicción del estadio patológico son limitados, y sin embargo entre 2.5 y 20 ng/ml la predicción del análisis multivariante se comporta de manera excelente.

En nuestra serie el PSA preoperatorio fue 9,4 ng/ml de media y 7,2ng/ml la mediana.

1.2.3 El grado de Gleason en la Biopsia

El grado de Gleason de las biopsias prostáticas ecodirigidas ha adquirido una gran importancia en los últimos años, con un aumento relativo en hombres a los que se les aplica una terapia ya sea PR, radioterapia o vigilancia activa donde el único tejido que existe como muestra es el de la biopsia prostática. No sólo conlleva un riesgo potencial de ser infradiagnosticado y como tal repercutir en el tratamiento elegido, sino que también el sobretratamiento (como por ejemplo radioterapia adyuvante) sigue siendo una preocupación. En los tumores de alto grado (Gleason 8-10) está descrito que puede llegar a haber hasta un 45% de los tumores que en la pieza quirúrgica presenten Gleason <8 (124).

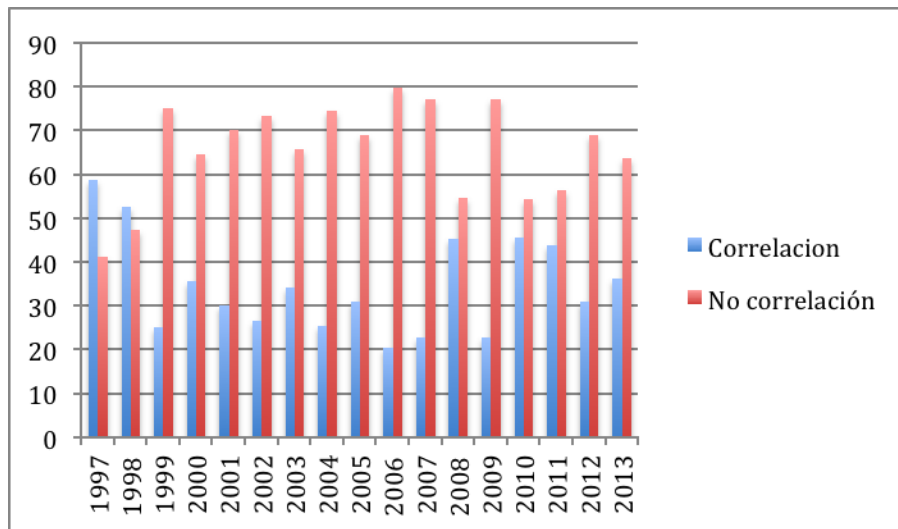
En nuestra serie hallamos que la puntuación de Gleason en la biopsia más frecuente es el 3+3 (45,6%) y el grado de Gleason 8-10 es tan sólo un 9,7%, lo cual llama la atención en una serie de alto riesgo. Sin embargo, encontramos que es algo relativamente frecuente. En el trabajo de Epstein et al (125) se encuentra un 36.3% de cambio de nivel a alto grado. El grado de Gleason 3+4 coincidió en el 50% de los casos y aquellos 4+3 tuvieron un reparto prácticamente igual entre 3+4 y 4+3 en la pieza quirúrgica.

Según el trabajo de Epstein varios factores pueden tener que ver con el índice de infraestadificación en la biopsia: PSA, tamaño de la pieza, edad, porcentaje de tejido tumoral en la biopsia y la manera de distribuir las muestras por el urólogo. Debido a que las diferencias entre patrones de Gleason son un continuo, hay grados borderline entre el grado 3 y 4, y de la misma manera entre 4 y 5. El error más común sucede cuando un alto grado en la pieza de prostatectomía se pasa por alto en la biopsia. Respecto a la sobrestadificación muchas veces ocurre que un patrón terciario de 5 encontrado en la pieza de prostatectomía había sido considerado en la biopsia como segundo componente de Gleason (125), dando el diagnóstico erróneo de Gleason 8-10, en pacientes 3+4 o 4+3 con un patrón terciario de 5. También es importante destacar la evolución en el tiempo de la clasificación del grado de Gleason en la biopsia. Mientras que antes se describía el más común seguido del segundo más común, hoy en día se describe el más común seguido del más agresivo encontrado en caso de hallarse más de dos patrones, y en caso de haber dos patrones pero uno de ellos no llegar al 5%, se duplica el primero (78).

Es importante resaltar el papel de la evolución de la toma de biopsias a lo largo del tiempo, lo que podría haber constituido un motivo del infra/supraestadificación. El esquema original de toma de biopsia prostática de 1989 era de sextantes (un cilindro, bilateralmente de base, región media y ápex), con el cual se perdían el 30% de los cánceres según el trabajo de Presti (126), mientras que en el esquema que sugieren ellos de al menos 10 cilindros, se detecta el 96% de los cánceres. En nuestro trabajo, dado que comprende un periodo de tiempo largo (1997-2013), hemos analizado (Gráfico 1) si este hecho tendría un efecto también en la falta de correlación anatomopatológica sin encontrar tal asociación. Probablemente el cambio de biopsia

por sextante a 12 muestras, influya más en la detección de cáncer o no, que en la gradación de Gleason del mismo.

Gráfica 1. Evolución en el tiempo de la correlación anatomopatológica.



1.2.4 TR e infraestadiaje clínico.

El TR sólo tiene reproductibilidad fiable en manos experimentadas y aún así pierde una proporción importante de cánceres. Debido al riesgo de cáncer de próstata en hombres con anomalías en el TR y la simplicidad de la exploración, la mayoría de los urólogos usan la combinación de PSA y TR para la detección del cáncer. El valor predictivo del TR mejora en combinación con el PSA(5). Este varía de 4% a 11% en hombres con niveles de PSA entre 0 y 2ng/ml, y de 33% a 83% en hombres con niveles de PSA entre 3 y 9.9ng/ml o más. Por otro lado, en otros estudios encontramos que el hallazgo de un TR anómalo, predice con un OR 3,39 ($p < 0,001$) la presencia de cáncer de próstata con Gleason 8-10(127)(54) lo que constituye una indicación de biopsia independientemente del valor del PSA. Podemos decir que el VPN del TR es por lo tanto limitado, a pesar de que el positivo sea superior.

En nuestra serie observamos que el TR en un 60% de los pacientes fue no sospechoso, lo que conlleva a un infraestadiaje clínico, también asociado a la variabilidad interobservador. En el estudio de Briganti (120) de 1366 pacientes

tratados con PR y PLND entre 1987 y 2009 también existe una infraestadificación clínica alta (29,1%).

En otras series sin embargo, lo que se halla es una sobrestadificación que puede superar el 25%, lo que determina que muchos de los clasificados como cT3 no se consideren candidatos para prostatectomía radical. En el trabajo de Mitchell (128) describen una sobrestadificación clínica del 26% en 847 hombres a los que se les realizó prostatectomía radical entre 1987 y 1997, es decir un estudio con características muy similares al nuestro. En este estudio, la supervivencia de estos pacientes es del 90% a 10 años, lo que hace que la cirugía sea comparable a la EBRT. Igual que en nuestro estudio, el Gleason >8 es un porcentaje pequeño, 17%, y el número de T4 es tan sólo 3 (0,4%).

1.3 Descriptivo de la serie postoperatorio

1.3.1 El estadio patológico

Desde la introducción rutinaria del PSA, ha ocurrido una migración significativa en el estadio patológico. La mayoría de los tumores que se diagnostican actualmente son organoconfinados, con sólo un pequeño porcentaje de pacientes con tumores localmente avanzados. Debido a esto el tratamiento idóneo en estos últimos pacientes sigue siendo controvertido, y a pesar de falta de estudios prospectivos y randomizados que comparen diferentes opciones terapéuticas, estos pacientes se someten a cirugía con menor frecuencia. Sin embargo, para pacientes con tumores localmente avanzados, la PR ofrece resultados oncológicos aceptables, con seguimientos de hasta 20 años como en el trabajo de Mitchell et al (129). Además, en este estudio insisten en la importancia de obtener una anatomía patológica tras la prostatectomía radical, dado que muchos de los pacientes con estadio clínico T3, están en realidad supraestadiados (26% en su estudio).

No obstante, y a pesar de que el tacto rectal (TR) a menudo suele subestimar la extensión tumoral, el primer nivel de evaluación es el estadio clínico tumoral. Esto es debido a que la distinción entre tumor organoconfinado (T1-T2) y enfermedad

extraprostática (T3-T4) tiene un impacto importante en las decisiones terapéuticas. En nuestra serie nos llama la atención que teniendo el 60% de los pacientes un TR no sospechoso el estadio patológico que se presentó con más frecuencia fuera el pT3a (73%). Sin embargo, vemos en la literatura que la discordancia entre el estadio clínico inicial y el patológico no es infrecuente. Entre un 22% y un 63% de los hombres inicialmente definidos como alto riesgo aparecen posteriormente como organoconfinados en el análisis anatomopatológico y a su vez el TR falla entre un 30% y un 50% en la detección de extensión extraprostática (101). Este hecho se debe fundamentalmente a la variabilidad interobservador. La combinación de niveles de PSA, grado de Gleason en la biopsia y el estadio clínico T, es de mayor utilidad en predecir el estadio patológico final mediante el uso de nomogramas, como por ejemplo el de Partin (130).

Sin embargo, otros exámenes más precisos para la estadificación sólo se recomiendan actualmente en casos más selectos cuando éste afecta directamente a la decisión terapéutica. La resonancia magnética multiparamétrica presenta baja sensibilidad a la invasión extracapsular (22-82%), por la que no se recomienda para la estadificación local en pacientes de a priori bajo riesgo. Globalmente la precisión de la RMN para distinguir estadios T1-T2 de aquellos T3 o más, se encuentra entre el 50-85% en la mayoría de los estudios (22). Esto se debe a la incapacidad para detectar la extensión extracapsular microscópica. La sensibilidad mejora a mayor extensión extracapsular. Sin embargo, presenta una alta especificidad (60-100%), lo cual junto con el aumento de sensibilidad a mayor extensión extracapsular la convierte en una herramienta útil en pacientes seleccionados con cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto.

1.3.2 El grado de Gleason en la pieza quirúrgica y la correlación Anatomopatológica

La falta de correlación anatomopatológica entre el Gleason de la biopsia y la pieza quirúrgica es algo ampliamente estudiado. En los últimos años toma una gran relevancia dado que hay un aumento de hombres a los que se les aplica una terapia diferente a la PR, como RT o vigilancia activa, donde la única muestra

anatomopatológica es aquella de la biopsia prostática. No sólo existe un riesgo potencial de que los pacientes sean infratratados como resultado de un infraestadificación, sino de lo contrario en aquellos cuyas biopsias son supraestadificadas.

En el trabajo de Donohue (124) con 4672 pacientes se encuentra un 45% de cambio de nivel (bajada de nivel de grado de Gleason ≥ 8 a < 8). Sin embargo, en otros trabajos como el de Epstein (125) con 7643 pacientes, 36,3% pacientes con grados de Gleason 5 y 6 en la biopsia, presentan subida de nivel a Gleason ≥ 8 después del análisis de la pieza quirúrgica con respecto a la biopsia, lo cual también sucede en nuestro trabajo. Al igual que en el trabajo de Epstein, el grado de Gleason 3+4 es el que presenta mayor índice de correlación anatomopatológica, en su caso alrededor del 50%, y en el nuestro 80%.

La correlación anatomopatológica global en nuestro trabajo fue de 33,4%, lo cual puede responder a que el grado de Gleason en la biopsia más frecuente fue el 3+3 (45,6%). En nuestra serie se pasa de un 9,7% de las biopsias con Gleason 8-10 a un 23% en la pieza quirúrgica. La importancia de la infraestadificación radica en la repercusión que puede tener en la técnica quirúrgica (mayor o menor preservación de los haces neurovasculares), así como en el tipo de tratamiento que podemos plantear al paciente.

La distribución por grado de Gleason de nuestra serie en la pieza de prostatectomía se detalla en la Tabla 1, siendo 3+4 el patrón más frecuente (35,2%) y la distribución por grado de Gleason en la biopsia se detalla en la Tabla 2, siendo el grado de Gleason 3+3 el más frecuente (45,6%). Resaltamos que el 3+4 y 4+3 se hallan en un 67,7% de las piezas de prostatectomías, mientras que en la biopsia representan un 44,4% del total, y el índice de Gleason 8-10 es de 23%. El hecho de que haya un porcentaje no desestimable de grado de Gleason 3+3 en la biopsia, respecto al 9,5% en la pieza quirúrgica, nos indica que este infraestadiaje puede haber influido en la técnica quirúrgica debido a la clasificación como bajo grado o incluso considerarse tumores de bajo riesgo.

Tabla 1. Descripción del grado de Gleason en la pieza de prostatectomía

	3+3	3+4	3+5	4+3	4+4	4+5	5+3	5+4	5+5	Total
Frecuencia (n)	65	238	35	220	33	59	9	17	3	677
Porcentaje (%)	9,5	35,2	5,2	32,5	4,9	8,7	1,3	2,5	0,4	100

Tabla 2. Distribución del grado de Gleason en las biopsias prostáticas preoperatorias.

	3+3	3+4	3+5	4+3	4+4	4+5	5+3	5+4	5+5	Perdidos	Total
Frecuencia	309	192	23	108	15	19	4	5	0	1	677
Porcentaje	45,6	28,4	3,4	16	2,2	2,8	0,6	0,7	0	0,14	100

1.3.3 Porcentaje Tumoral, lateralidad e infiltración perineural.

Todavía existe controversia en relación a la influencia del volumen tumoral en el pronóstico y cómo debe informarse. La ISUP(79) concluye que el volumen se correlaciona con otros factores pronósticos, pero que su valor pronóstico independiente permanece incierto, lo que debe ser demostrado para justificar su informe rutinario en el análisis anatomopatológico. En nuestro estudio hallamos en el informe de anatomía patológica la cuantificación del volumen tumoral así como la lateralidad y subdivisión del estadio T2. El porcentaje tumoral fue de media 24,2% (mínimo 5% y máximo 95%) y en la mayor parte de los casos el tumor fue unilateral (62,7%). Teniendo en cuenta que la serie es de cáncer de próstata de alto riesgo, son rasgos pronósticos bastante favorables a priori, sin embargo hoy en día todavía se cuestiona la relevancia de éstos en el pronóstico de los pacientes.

Epstein publica en 2011 una revisión de la literatura (en la que analiza la controversia existente (131). A su vez, analiza la importancia en el pronóstico de la subdivisión del estadio patológico pT2, y no halla diferencias significativas entre los diferentes subestadios en 9 de 10 estudios. La única excepción encuentra que el pT2a (menos de medio lóbulo, unilateral) tiene mejor pronóstico que pT2b/c (unilateral y más de medio lóbulo/bilateral), los cuales entre si no tienen diferencias significativas. Concluye que en su departamento se clasifican como pT2, dado que no considera la bilateralidad como un factor pronóstico. Respecto al informe anatomopatológico y la cuantificación del volumen tumoral, no halla evidencia que convenza de que sea una información útil adicional para el pronóstico individual del paciente, además de tampoco poder establecer un método de cuantificación adecuado para el mismo.

La presencia de Invasión perineural (IPN) es un factor pronóstico útil para la predicción de extensión extraprostática y afectación de márgenes quirúrgicos en la pieza de prostatectomía radical. Se ha sugerido que el estroma perineural promueve el crecimiento tumoral y que el espacio perineural actúa como un canal facilitando la extensión extraprostática. A la vista de ello, parece lógico pensar que la infiltración perineural podría asociarse frecuentemente con la recurrencia bioquímica o clínica y de esa manera tener significación pronóstica (132). En el estudio prospectivo de D'Amico (133) en el cual analizan 750 hombres con cáncer de próstata clínicamente localizado, el análisis multivariante demuestra que en sus pacientes la resección del haz neurovascular ipsilateral en donde se encuentra invasión perineural en la biopsia disminuye la tasa de márgenes positivos en aquellos pacientes de bajo riesgo, siendo no significativo en aquellos de riesgo intermedio o alto ($p=0.001$). Sin embargo, la resección del haz neurovascular en un paciente de bajo riesgo se puede considerar controvertida dado que de otro modo sería candidato a preservación completa bilateral.

Hay trabajos recientes que asocian la IPN en la pieza quirúrgica con un riesgo 4 veces mayor de presentar RB(134), e incluso existe la controversia de que la IPN en la biopsia podría predisponer a la presencia de márgenes positivos. Sin embargo en el estudio mencionado de Ristau, no se confirma esta asociación. En nuestro trabajo

también hallamos la IPN como un factor que predispone a la RB en el análisis univariante, sin embargo en el análisis multivariante no se confirma como factor independiente.

En nuestra serie se halló infiltración perineural en el 79% de los pacientes (535 pacientes). En el trabajo de Maru et al (135), en el cual se estudian de manera retrospectiva 640 pacientes (T1a-T3bNxM0), ninguno con hormonoterapia o radioterapia neoadyuvante, se detecta una tasa de IPN del 75%. En este estudio hallan asociación entre el tiempo de supervivencia libre de RB y la IPN con $p < 0.001$ y también el diámetro de la misma ($> 0.25\text{mm}$), siendo esto último un predictor independiente del pronóstico.

En un artículo más reciente de DeLancey et al(136), en el cual evalúan 3226 pacientes entre 1994-2010, se observa que la IPN se asocia independientemente con peores rasgos patológicos después de la PR (como extensión extracapsular, invasión de vesículas seminales y márgenes quirúrgicos positivos). También se asocia con la supervivencia libre de enfermedad (HR:1.45) y con la supervivencia global (HR:1.57).

1.3.4 Análisis de los Márgenes Quirúrgicos Positivos

Desde hace tiempo, se considera la presencia de márgenes positivos en la pieza, como un factor de riesgo para la recidiva bioquímica (137)(138)(139).

Puede tratarse de un margen quirúrgico incisional (transgresión quirúrgica de un tumor intraprostático) o de una afectación extraprostática del tumor. En ambos casos, existe un mayor riesgo de progresión de la enfermedad. La localización del margen no parece tener una repercusión importante en lo que se refiere al control oncológico. De mayor importancia, aunque por el momento no se realiza en todos los Centros, sería la descripción del grado de Gleason en el margen positivo, la longitud del mismo y el número de márgenes (140)(141).

En nuestro actual trabajo, encontramos dos factores que van a tener su repercusión en el porcentaje de márgenes positivos. Por una parte, al tratarse de

tumores localmente avanzados, es de esperar una tasa de márgenes positivos elevada. En el estudio multicéntrico de Briganti et al, se analizan un total de 2065 pacientes con tumores de alto riesgo según la clasificación de D'Amico, presentando una tasa total de márgenes positivos del 54,7%, teniendo en cuenta que el estadio más frecuente en este trabajo es el pT2, con un 44,4% de los casos.

En la serie de la Clínica Mayo publicada en 2005, de un total de 842 pacientes con un tumor localmente avanzado (cT3), el 56% presentaban márgenes positivos en la pieza quirúrgica (142).

En nuestra serie, el porcentaje de márgenes positivos es del 46,1% (n=311), con un porcentaje de tumor localmente avanzado (pT3/4) del 92,8%. El otro factor que sin duda influye en estos resultados, es la infraestadificación preoperatoria tan elevada que presentamos (tacto rectal normal en el 57,5% de los casos), lo que hace que no sospechemos que se trata de tumores localmente avanzados en un elevado número de casos. Esto supone que durante el acto quirúrgico la disección de la glándula prostática no respete los márgenes oncológicos para este tipo de tumores, en un intento de preservar los nervios erectores. Este hecho parece importante, ya que en muchas ocasiones se intenta individualizar la conducta terapéutica a seguir en función de la sospecha preoperatoria. El empleo de RNM probablemente reduciría esta variabilidad con el tacto rectal, pero en nuestro Centro no se encuentra disponible. Su empleo dispararía probablemente el coste sanitario de una manera importante, ya que se trata de un tumor con una alta incidencia (143).

1.3.5 Linfadenectomía y su evolución en el tiempo.

El papel de la linfadenectomía en el cáncer de próstata siempre ha sido controvertido, considerándose normalmente como de escaso valor curativo, siendo su utilidad principalmente pronóstica, para conocer la afectación ganglionar por el tumor (5).

En el caso del tumor de alto grado, cada vez hay más trabajos que muestran cierto beneficio en la realización de linfadenectomía extendida en pacientes seleccionados,

aunque sin llegar a ser concluyentes. Se entiende por linfadenectomía limitada aquella que incluye el campo obturador y de la ílica externa. Los límites de la linfadenectomía extendida no están tan claros, variando entre autores. Por regla general se acepta que deben incluir el nervio obturador, la ílica externa y extenderse hasta ílica interna(144).

Sin duda, parte de esta controversia se debe al desconocimiento del drenaje linfático exacto de la glándula prostática. Son muchos los trabajos que lo han analizado con diferentes técnicas, linfografía, RNM, RNM con linfografía, llegando a la conclusión de que el principal drenaje se realiza hacia fosa obturatriz e ílica externa, seguida de la ílica interna y ganglios presacros (145)(146)(147).

En el trabajo de Harbin et al publicado en 2014, analizan 84 artículos sobre el papel de la linfadenectomía en tumores de próstata de alto grado tratados quirúrgicamente, llegando a la conclusión de que la linfadenectomía extendida podría tener beneficio oncológico en algunos de estos pacientes, pero sin llegar a ser concluyente (148).

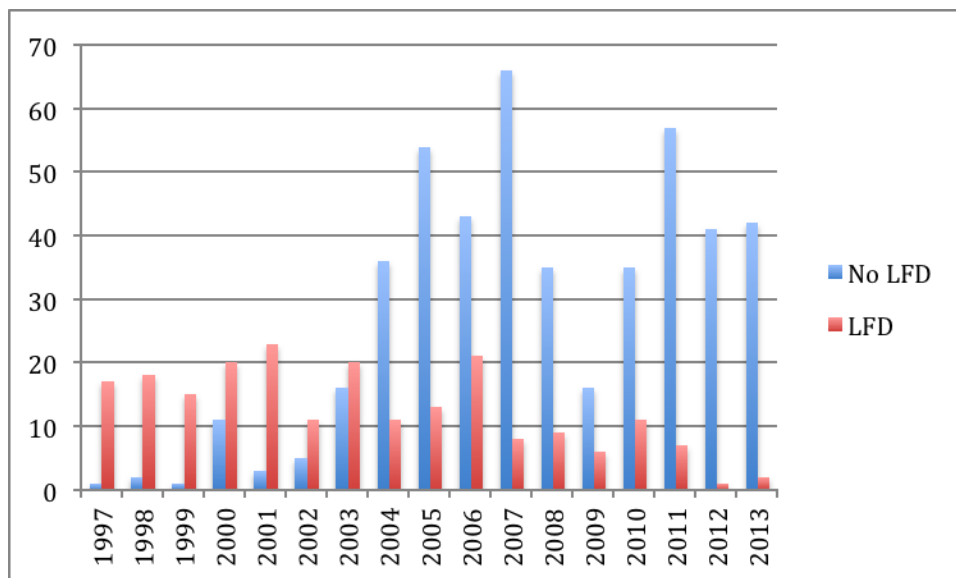
En los últimos años, asistimos a la proliferación de nomogramas en un intento de individualizar el tratamiento para cada caso. En este sentido, en los 5 primeros años de nuestra serie, se realizaba la linfadenectomía limitada de manera rutinaria, en el contexto de la prostatectomía abierta. Los siguientes 10 años se aplica el nomograma clásico de Partin, que incluía el estadio clínico (TR), valor de PSA y el índice de Gleason de la biopsia para conocer la probabilidad de afectación ganglionar (149).

Con la publicación del nomograma de Briganti en 2007, se incluye el porcentaje de afectación tumoral en el cilindro de la biopsia, siendo más adecuado para pacientes con tumores de alto grado, ya que la población en la que se desarrolló era de estas características, no así la de Partin. En nuestro centro no se empieza a aplicar hasta los dos últimos años de la serie analizada(150) .

Esta evolución en el tiempo, así como la controversia aún hoy existente en lo que se refiere a la utilidad y extensión de la linfadenectomía es lo que explica la variabilidad en nuestra serie. Se realizó linfadenectomía en el 31% de los pacientes (213 pacientes). En el momento actual se realiza extendida cuando existe más de un 7% de probabilidad de afectación ganglionar preoperatoria según el nomograma de Partin modificado. La falta de linfadenectomía en la mayoría de los pacientes clasificados a posteriori como de

alto riesgo, responde de igual manera al infraestadiaje previo tanto clínico como anatomopatológico, así como a la irrupción de la técnica laparoscópica como puede verse en la gráfica 1.

Gráfica 1. Evolución de la realización de la linfadenectomía a lo largo del tiempo. Instauración de técnica laparoscópica a partir de 2003.



2. CONTROL ONCOLÓGICO

2.1 Análisis de la Recidiva Bioquímica

La elevación del PSA (recidiva bioquímica), puede anteceder en meses o años a la enfermedad clínica(105). El nivel a partir del cual se considera recidiva se establece en dos elevaciones consecutivas de PSA por encima de 0,2 ng/ml, aunque hay autores que consideran más adecuado emplear el punto de corte en 0,4 ng/ml .

En nuestro caso, la definición empleada ha sido la de dos elevaciones por encima de 0,2 ng/ml, ya que suele ser la más usada en Europa. Con estos criterios, encontramos un 36,5% (n= 240) de recidiva bioquímica total, frente a un 63,4% que no la presentan (n=416). El tiempo libre de recidiva bioquímica medio global fue de 122 meses (115-130; CI95%).

En la literatura encontramos resultados muy similares al nuestro. En el trabajo de Mitchell et al de 2012, analizan una serie de 843 pacientes con tumor localmente avanzado, presentando una tasa de recidiva bioquímica del 59%. Si bien es cierto, es un trabajo con un mayor seguimiento (14,3 años de media), pero con una definición de recidiva bioquímica por encima de 0,4 ng/ml, es decir, menos exigente que la empleada por nosotros (128).

Se considera que este tipo de tumor de alto grado va a presentar un elevado porcentaje de recidiva bioquímica (entre el 40-50%), quedando aún por determinar la repercusión oncológica que puede tener a largo plazo.

2.2 Influencia del estadio patológico en la RB

Se han desarrollado múltiples modelos de predicción o nomogramas, para evaluar el riesgo de progresión tras la terapia definitiva para el cáncer de próstata. Sin embargo, la historia natural de la RB es variable dado que aproximadamente el 35% de los pacientes presentan recurrencia bioquímica en los 10 años siguientes a la cirugía.

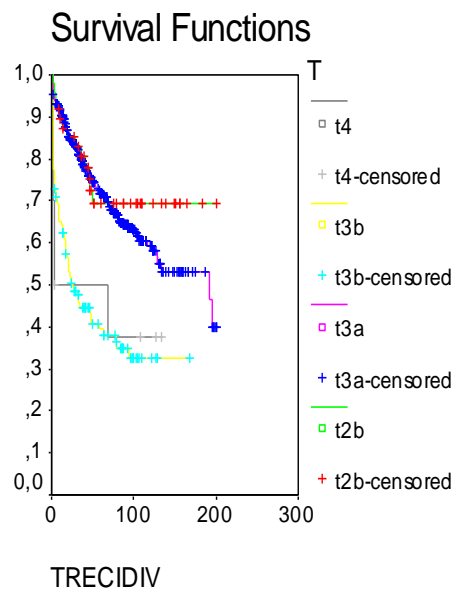
Sin embargo, la RB no se traduce necesariamente siempre en progresión sistémica y muerte por cáncer de próstata, de ahí la importancia de validar los nomogramas y su capacidad de predecir los resultados clínicos a parte de la RB en los diferentes grupos de riesgo. En la validación del nomograma de riesgo de D'Amico (121) realizado por la clínica Mayo para predecir SCE, añadiendo el estadio patológico a la clasificación de riesgo, se mejora el índice de predicción de la SCE a 0,865 (siendo 0,701 si sólo se tienen en cuenta los factores preoperatorios). Con este estudio pretenden valorar la capacidad del nomograma de D'Amico para estratificar los pacientes en grupos de riesgo que predigan RB, progresión sistémica y muerte por cáncer de próstata. Esto es esencial dado que la presencia de RB no desemboca necesariamente en progresión sistémica o MCE, y la información adquirida tras el análisis anatomopatológico puede ser de ayuda en la individualización de las diferentes terapias a cada paciente de alto riesgo.

Hemos analizado en nuestra serie la influencia del estadio patológico de la pieza de prostatectomía en la RB, encontrando una asociación estadísticamente significativa entre éste y el TSLRB ($p < 0,00001$) (Gráfica 2). En la Tabla 3 se detalla la RB por estadios patológicos y el TSLRB de cada uno de ellos. Comparándolo con otras series recientes la RB por estadios es similar. En la serie de Briganti (151) de 2065 pacientes con caP de alto riesgo prostatectomizados entre 1991 y 2011 en 7 centros terciarios, la SLRB en 5 años es de 55,2%, con un seguimiento medio de 70 meses. La RB en estadio pT2 es de 26,8%, la de pT3a 42% y la de pT3b/pT4 de 62%.

Tabla 3. Análisis de la RB por estadios patológicos

	Nº Pacientes (%)	Nº RB (%)	TSLRB (meses) $p < 0,05$ CI95%
pT2b	48(7,2)	13 (27,08)	148 (123-172)
pT3a	477(73)	148 (31,03)	131(122-140)
pT3b	121(18,3)	73(60,3)	68(54-82)
pT4	10(1,5)	6(60)	60 (21-98)

Gráfica 2. Análisis del tiempo de supervivencia libre de RB por estadios



Algo que llama la atención y que se evalúa en el artículo de Moul et al(152), en el que se evalúan 4490 pacientes tratados en una única institución entre 1992 y 2008, es la influencia del margen quirúrgico con el estadio. En su trabajo encuentran que un estadio pT2 con MQP tiene menor TSLRB que pT3a con MQN, encontrando esta relación en todos los estadios. Es decir, que el MQP empeora substancialmente el pronóstico más allá del original dado por el estadio patológico hasta un HR de 2.9. En este estudio, el HR del estadio patológico pT3a y pT3b respecto a pT2 es de 2.23 y 3.97 respectivamente. En nuestro trabajo analizamos la asociación entre MQP y el estadio patológico, siendo este estadísticamente significativo ($p=0,008$). Ambas variables expresan una relación lineal o causalidad, es decir que a mayor dosis de una, mayor respuesta de la otra (valor de asociación lineal=6,993). A pesar de esta asociación entre ambas variables, son factores independientes de RB.

Tras realizar el análisis multivariante encontramos que el estadio patológico (pT) es un factor independiente de RB, con $p=0,0001$ y con respecto al estadio pT2b de pT3a, pT3b y pT4 con un Odds Ratio de 1.77, 4.22, 2.28 respectivamente, lo que concuerda con lo confirmado en numerosos estudios (120)(151)(92)(153) y actualmente algo constatado en las guías europeas del cáncer de próstata(22). Sin

embargo, lo que queda por evaluar es la influencia de la RB en la SCE valorando el riesgo individualizado de cada paciente.

2.3 Influencia del TR en la RB

El TR es quizás una de las maniobras de diagnóstico y estadiaje de la enfermedad más extendido. Sin embargo, mientras varios estudios han demostrado el valor pronóstico de la gradación de Gleason, el PSA y otros aspectos de la biopsia, la significación del estadio clínico se ha puesto recientemente en duda, y su validez predictiva sigue siendo poco clara(154). Un estadio clínico T avanzado ha sido asociado con mayor estadio patológico en la pieza de prostatectomía y mayor probabilidad de RB tras el tratamiento. Sin embargo, artículos más recientes demuestran que el estadio clínico no se asocia con mayor riesgo de RB tras la prostatectomía radical (155).

Tras analizar en nuestro trabajo la influencia del TR en la RB, hallamos que éste se asocia significativamente ($p < 0,00001$) con el TSLRB, lo que en otras series no resulta estadísticamente significativo (112). Sin embargo, tal y como vemos reflejado en nuestra serie, el TR muchas veces subestima la extensión tumoral. De acuerdo con Spigelman(86) la correlación del TR con la extensión es menor del 50%. En nuestra serie sólo el 40% de los TR son sospechosos, y probablemente correspondan con tumores más extensos debido a lo cual tenga asociación estadísticamente significativa con la RB, al corresponder a aquellos pT3a o mayor. El número de pacientes con TR con afectación extraprostática (TR:3) fue de 117 (17,2%) y presentaron RB 61 pacientes (52,14%), con un TSLRB de 93 meses (76-110; CI 95%). Tras realizar el análisis multivariante en nuestro estudio, encontramos que el TR no es un factor independiente de RB ($p = 0,178$), lo cual es esperable debido al infraestadiaje y a la asociación que tiene con otras variables, como el estadio patológico.

Por otro lado, en el trabajo de la clínica Mayo (154) de 14.842 pacientes a los que se les realizó PR en esta institución entre 1970 y 2008 sin tratamiento neoadyuvante, se encuentra tanto en el análisis univariante como en el multivariante asociación entre el estadio clínico y la progresión bioquímica (HR 1.9) tras la PR. Además hallan asociación con la progresión sistémica y la MCE (ambos con $p < 0,001$) con un HR de 2.8 y 2.7 respectivamente en el análisis univariante y de 2.06 y 1.92 respectivamente, en el

multivariante. Respecto al sistema de clasificación de riesgo de D'Amico, el estadio clínico mejora el índice de predicción. Estos datos son importantes dado que no sólo informan de la importancia pronóstica de este factor preoperatorio en el riesgo de recurrencia bioquímica, sino que apuntan su significación en la repercusión clínica del mismo en la progresión sistémica y el riesgo de muerte por cáncer de próstata, que es hoy en día donde reside la controversia. A pesar de que hay estudios que contradicen estos datos hay que resaltar el volumen de pacientes de este trabajo y un largo seguimiento (15 años), lo que avala sus resultados.

2.4 Influencia del grado de Gleason en la RB.

Durante la última década debido al uso del screening con PSA, aparece una migración en el estadio al diagnóstico hacia tumores clínicamente organoconfinados (40-60%) a pesar de lo cual existe un porcentaje substancial de tumores con extensión extracapsular. Aproximadamente un 30%-40% de los cánceres de próstata presentaran recidiva bioquímica en los 10 años siguientes al tratamiento si no se usa terapia adyuvante. Debido a que cada vez más hombres jóvenes son diagnosticados en la actualidad y generalmente tratados quirúrgicamente, el diagnóstico y manejo de la recurrencia ha adquirido mayor importancia. En los últimos años son muchos los estudios que tratan de evaluar la correlación entre los factores preoperatorios y el riesgo de recurrencia, con el objeto de evaluar individualmente a los pacientes antes de realizar PR. Sin embargo, estos rara vez pueden ser de ayuda en la evaluación de los pacientes de riesgo intermedio o enfermedad no organoconfinada. A pesar de sus limitaciones, los nomogramas son válidos para considerar los múltiples factores pronósticos para evaluar el riesgo de manera más completa.

Dado que la terapia adyuvante puede ser beneficiosa a un determinado grupo de pacientes tras la PR, muchos estudios han evaluado las variables preoperatorias y patológicas para identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de recurrencia tras la cirugía (153). El grado de Gleason en la biopsia y en la pieza de prostatectomía es una de las variables que mayor impacto tiene en el riesgo de recurrencia bioquímica y lo que es más importante, en su manifestación clínica como progresión sistémica o MCE

(102)(156)(157) llegando a presentar tasas de supervivencia libre de RB entre 35-51% a 5 años y 24-39% a 10 años los pacientes con Gleason 8-10 (22). También lleva asociado peores características anatomopatológicas en la pieza de prostatectomía, correspondiendo a un mayor porcentaje de tumores no organoconfinados. Por ejemplo, en el trabajo de Karakiewicz et al (157) en el que evalúan los factores patológicos y su relación con la RB, de aquellos con Gleason 8-10, el 84% presentan una anatomía patológica desfavorable en la pieza quirúrgica y una tasa de supervivencia libre de RB de 35,4% a 5 años, siendo el Gleason 8-10 en la biopsia el factor con peores tasas de supervivencia libre de RB a 2, 5 y 10 años (58.8%,39.9% y 26.4%).

Al igual que en otras series, en nuestro trabajo hemos hallado asociación ($p<0.0005$) entre el grado de Gleason en la biopsia y el tiempo libre de recurrencia bioquímica . A pesar de que como hemos mencionado previamente existe un infraestadiaje en la biopsia prostática, en la cual sólo el 9,7% de los pacientes presentaron Gleason 8-10, el 54% de estos presentaron RB con un tiempo medio de supervivencia libre de RB de 91 meses (69-114;CI95%), siendo de 127 meses (117-134; CI95%) en aquellos con Gleason<8.

En el trabajo de Pierorazio et al (158) en el que se examina 1061 pacientes con Gleason 8-10, se encuentra que aquellos con grado de Gleason en la biopsia 8-10 experimentan RB precozmente tras la cirugía. Sin embargo como ya se señala en este trabajo, aunque se piense que estos pacientes presentarán peor pronóstico, no está claro si el menor tiempo en presentar RB está necesariamente relacionado con la SCE, a pesar de que otros estudios señalen este dato como importante (102). Al igual que en su trabajo, nosotros no podemos afirmar esta asociación. Además, como hemos analizado previamente y también señala Pierorazio en su trabajo, muchos hombres con grado de Gleason en la biopsia <8, suben de nivel (37.2% en su estudio) tras el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica y al contrario. Aunque probablemente el uso de herramientas más sofisticadas como la resonancia magnética tienen su papel en mejorar la precisión en la evaluación del estadio preoperatorio, actualmente su aplicación se halla limitada por la falta de disponibilidad, la estandarización de la técnica y el coste.

En otros trabajos como el de Briganti et al (151), de 2065 pacientes con CaP de alto riesgo tratados con PR, se encuentra mayor riesgo de recidiva bioquímica durante los 3 primeros años en aquellos pacientes con Gleason 8-10 en la pieza quirúrgica, pero posteriormente el riesgo disminuye en los años siguientes. Así mismo, otro hecho importante es la tendencia actual a describir el patrón terciario de Gleason. En aquellos casos de Gleason 7, la presencia de un grado de Gleason de 5 terciario, se asocia con estadio tumoral mayor y con RB(81). En nuestra serie, al tratarse de una serie prolongada en el tiempo no se ha podido analizar la influencia del patrón terciario al no estar analizado en los casos más antiguos.

En cuanto al grado de Gleason en la pieza quirúrgica, fue de 8-10 en 156 pacientes (23%). También en nuestro trabajo encontramos una asociación significativamente estadística con respecto al tiempo libre de recidiva bioquímica con $p=0,00001$, siendo este de 131 meses en el grupo con Gleason<8 y 94 en el de Gleason 8-10, como se observa en la Tabla 4.

Tabla 4. Descripción de la RB en función del grado de Gleason en la pieza quirúrgica.

	Nº Pacientes (%)	Nº BR (%)	BCR-FS time (meses) CI95% $p<0,05$
Gleason <8	511 (77)	162 (31,7)	131 (122-139)
Gleason ≥8	153(23)	79(51,6)	94 (78-109)

Tras realizar el análisis multivariante encontramos que es un factor independiente de RB con un OR de 2,16 ($p=0,0001$) . Estos datos nos indican que el grado de Gleason en la pieza quirúrgica es uno de los factores más importantes para predecir la recurrencia bioquímica y que además tiene un impacto importante en la SCE, por lo que es un elemento importante a considerar a la hora de decidir el seguimiento y la terapia adyuvante o de rescate en estos pacientes.

2.5 Influencia de la bilateralidad en la RB

Las características de la biopsia de próstata, incluyendo el porcentaje de biopsias positivas y el número, se consideran factores independientes para predecir el grupo de riesgo, el estadio patológico y los resultados tras un tratamiento definitivo, como la PR o RT. También ha sido analizada la localización del cáncer en la biopsia, en relación a su volumen, agresividad y extensión extracapsular. Sin embargo, hay poco establecido respecto a la lateralidad y localización en la biopsia con respecto a la RB. En el estudio CaPSURE (159), un grupo transnacional que reúne 40 instituciones de los Estados Unidos, analizan 3108 pacientes diagnosticados entre 1992 y 2002, a los que se les realiza PR sin terapia neo o adyuvante. No se halla asociación entre la recurrencia de la enfermedad y la presencia de bilateralidad en la biopsia de próstata, tras el control de otros factores (PSA, Gleason, estadio T y número de cores positivos).

En nuestra serie no obstante, se halló significación estadística en el tiempo de supervivencia libre de RB ($p < 0,0008$) con respecto a la bilateralidad del tumor. Sin embargo, un alto porcentaje de pacientes (35,7%) presentaron bilateralidad del tumor, lo cual debe ponerse en contexto de una serie de alto riesgo, dado que probablemente coincidan con aquellos de mayor volumen tumoral. De hecho, al realizar el análisis multivariante el resultado de esta variable es que no es un factor independiente de RB, siendo por tanto influenciado por las demás variables. Los estudios que existen hasta la fecha, analizan tumores de todos los grupos de riesgos, entre los cuales se incluyen como pT2c aquellos con tumor bilateral sea un tumor único grande bilateral o sea el caso de un foco minúsculo contralateral que lógicamente no tiene por qué necesariamente correlacionarse con un peor pronóstico, como se estudia en el trabajo de Epstein (131) donde concluye que en su institución en el informe anatomopatológico sólo se clasifican como pT2, sin la subclasificación, a pesar de las recomendaciones de 2010 del TNM. También en este trabajo pone énfasis en el papel del volumen tumoral como predictor de riesgo independiente y su utilidad clínica, sin llegar a poder defender esta relevancia, sobre todo por no haber un método uniforme en el que describir la medida del volumen.

2.6 Influencia de los márgenes quirúrgicos positivos en la RB

El hecho de que los tumores de alto riesgo presenten una elevada tasa de márgenes positivos es algo conocido desde hace tiempo, al tratarse la mayoría de ellos de tumores localmente avanzados, en los que el proceso tumoral ha sobrepasado la “cápsula prostática”. Si a esto añadimos la infraestadificación tan importante en lo que se refiere el estadio clínico/patológico en estos pacientes, aquí encontramos los motivos de este porcentaje tan alto de positividad en los márgenes. Ahora bien, la pregunta que nos planteamos a continuación es cuál es la importancia desde el punto de vista oncológico de estos márgenes positivos. Lo primero que vamos a estudiar es su repercusión en la recidiva bioquímica, para más adelante analizar la importancia en la mortalidad cáncer específica.

En nuestra serie, el número de pacientes que presentaron márgenes positivos fue de 301(46,1%) y negativos 352 (53,9%). La RB se produjo en 147 (48,9%) de aquellos con MQP y en 92 (26,1%) pacientes con MQN. El tiempo medio de supervivencia libre de RB de aquellos con MQP fue de 103 meses (92-114;CI95%) y de 139 meses en los pacientes con MQN (129-150; CI95%). De nuestros resultados se deduce que la presencia de márgenes positivos tiene influencia estadísticamente significativa en el tiempo de supervivencia libre de RB ($p < 0,0001$).

Estos resultados se hallan en concordancia con múltiples trabajos en la literatura. En el trabajo de Briganti et al (84), con 2065 pacientes de alto riesgo tratados con PR, 45,3 % presentaron márgenes negativos y 54,7% positivos hallándose asociación estadísticamente significativa en la RB ($p=0.002$). La supervivencia libre de RB a 5 años en este estudio fue de 55,2%, lo cual también concuerda con nuestros resultados. En la revisión de la literatura que realiza Yossepowitz et al sobre márgenes positivos en pacientes prostatectomizados, se llega a la conclusión de que la mayoría de trabajos aceptan el MQP como un claro factor de riesgo para la RB(22). En el trabajo de Alkhateeb et al (160) que analiza 1004 pacientes, entre ellos 162 pacientes de alto riesgo, encuentra diferencias significativamente estadística para la SLRB, siendo en el grupo de alto riesgo de 78.5% con MQN y de 57,1% en el de MQP ($p=0.003$) con un

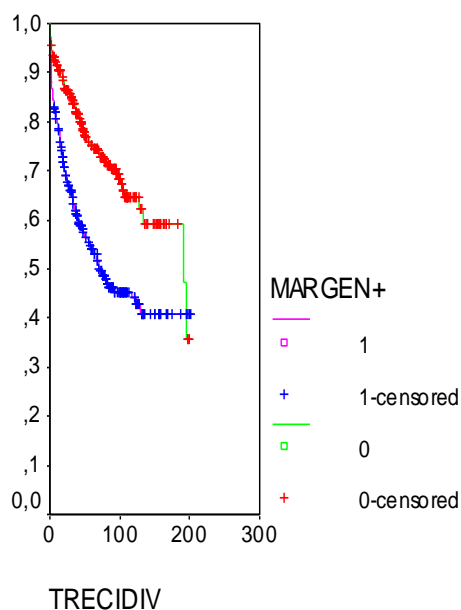
Hazard Ratio global de 2.51 (IC 1.72-3.67, $p < 0.001$). Este mismo estudio señala que el grupo de bajo riesgo presenta resultados similares en cuanto a la recidiva bioquímica en aquellos con MQN y MQP ($p = 0.53$) tras el análisis multivariante. En nuestro estudio tras el análisis multivariante se confirma que los MQP son un factor independiente para la RB con un OR de 1.9 (1.45-2.49 IC 95%) ($p = 0,0001$). Esto contribuye a la teoría de que el impacto de los MQP en el pronóstico del paciente tiene influencia variable dependiendo de otros factores, como el estadio patológico, el grado de Gleason y el PSA; y concluye que los márgenes positivos tienen influencia sólo en los grupos de riesgo intermedio y alto en cuanto a la SLRB.

En el trabajo de Ochiai et al(84), con 117 hombres a los que se les realizó PR entre 1991 y 1999, y con un seguimiento medio de 43 meses, hallan también asociación estadísticamente significativa en aquellos pacientes con márgenes positivos mayores de 3mm para la RB ($p > 0.01$). La longitud de los márgenes no ha sido analizada en nuestro trabajo, como tampoco lo ha sido la localización de los mismos. Dado que existe una infraestadificación preoperatoria, el intento de preservar la función urinaria y sexual en estos pacientes conlleva presumiblemente un aumento de los márgenes positivos posterolaterales y a nivel del ápex (22).

En lo que se refiere a la técnica quirúrgica (en nuestro trabajo se analizan ambas, la clásica y la laparoscópica), también hay múltiples artículos que tratan de estudiar cual sería la más apropiada para obtener una tasa más baja de márgenes, no habiéndose llegado a una clara conclusión. Lo que sí parecen ponerse de acuerdo en todos ellos es que la experiencia del cirujano juega un papel importante en este sentido (161).

En nuestra serie, hay que tener en cuenta que analizamos pacientes intervenidos con la cirugía clásica abierta ya estandarizada y establecida en el servicio desde hace años, y pacientes intervenidos por vía laparoscópica en los primeros años de la técnica, de forma que habría un sesgo importante si comparáramos ambas técnicas. También somos de la opinión que la tasa de márgenes positivos es más dependiente del cirujano que de la técnica y que la infraestadificación preoperatoria juega un papel importante en este apartado, ya que al no sospecharse preoperatoriamente el grado del tumor, la técnica quirúrgica varía. Gráfica 3.

Gráfica 3. Recidiva bioquímica según MQ



Un factor a analizar que podría tener importancia es el análisis de la longitud del margen (por encima de 3mm parece tener una asociación independiente con la RB) y del índice de Gleason en el margen quirúrgico(84) (162) (140).

Al tratarse de una serie tan prolongada en el tiempo, este análisis no se ha podido realizar, pero sin duda puede tener una repercusión importante a la hora de identificar los pacientes con más riesgo de control oncológico.

2.7 Influencia de la Linfadenectomía en la RB.

Como ya hemos indicado en apartados previos, el papel de la linfadenectomía en el cáncer de próstata es eminentemente diagnóstico (es la mejor forma de evaluar la afectación ganglionar), no estando claro su valor terapéutico. En 2012, con la publicación de Ji et al del primer ensayo randomizado sobre el impacto de la linfadenectomía extendida frente a la limitada, los autores llegan a la conclusión de que la cirugía extendida tiene un beneficio en la progresión bioquímica, con un seguimiento de 74 meses, otorgándole un nivel de evidencia 1b. No obstante, esta publicación ha

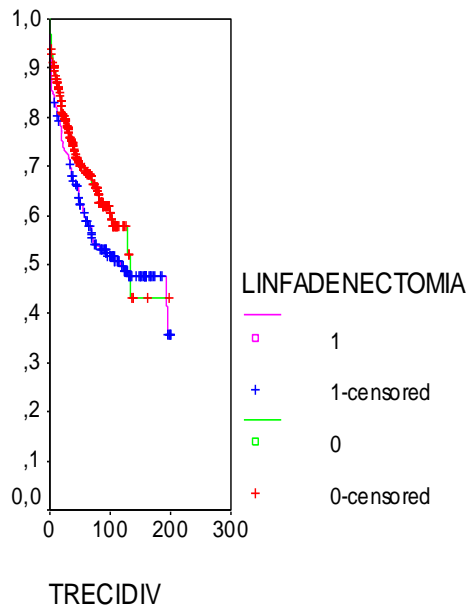
sido recientemente retirada debido a la falsificación de datos de uno de los autores(163) (164).

En el momento actual, el papel de la linfadenectomía en este aspecto, continúa siendo una incógnita. Por una parte, la falta de un criterio común para definir los límites e indicaciones de la linfadenectomía (la Asociación Europea de Urología, la NCCN y la Asociación Americana no coinciden en las indicaciones) dificultan enormemente la realización de estudios multicéntricos con suficiente nivel de evidencia científica. Encontramos trabajos retrospectivos de series personales, como el de Schiavina et al, publicado en 2011, donde analizan 872 pacientes con tumores de riesgo intermedio y alto, llegando a la conclusión de que la recidiva bioquímica es menor si se han extraído al menos 10 ganglios en la linfadenectomía o el de Masterson et al con 4611 casos analizados y que llega a la conclusión de que cuantos más ganglios se extraigan menor es el riesgo de recidiva bioquímica(165)(166) .

Por otra parte, trabajos como el de Berglund et al del estudio CaPSURE con 4693 pacientes de todas las categorías de riesgo llegan a la conclusión de que a los 5 años de seguimiento la linfadenectomía no tuvo repercusiones en la recidiva bioquímica. En este caso, el corto seguimiento y la heterogeneidad de la serie han podido tener influencia en los resultados (167) .

En nuestro caso, ya hemos indicado previamente que en estos 16 años el criterio en la realización de la linfadenectomía ha ido variando progresivamente, así como su extensión, lo cual probablemente sea una limitación del estudio. En el análisis de la influencia de la linfadenectomía sobre la RB, encontramos que de los 207 pacientes a los que se le realizó (31,5%), la RB se produjo en 101 casos (48,7%), con 113 meses libres de recidiva (53-181). En los 449 pacientes a los que no se les realizó (68,5%), la RB apareció en 139 casos (30,9%), con un tiempo libre de 120 meses (106-135)($p < 0,03$). La conclusión a la que llegamos es que la realización de linfadenectomía influye de manera significativa en el tiempo libre de supervivencia libre de RB. Gráfica 4. Sin embargo, tras el análisis multivariante se observa que la realización o no de linfadenectomía no es un factor independiente de RB por lo que probablemente se halle influenciada por otras variables que contribuyan a su relación con el tiempo de supervivencia libre de RB.

Gráfica 4. Recidiva bioquímica según linfadenectomía.



3. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA (SCE)

3.1 Introducción

Desde la introducción del screening rutinario mediante PSA del cáncer de próstata, la mayoría de los tumores diagnosticados son organoconfinados (cT2) y sólo un pequeño porcentaje de los pacientes se presentan con enfermedad localmente avanzada (cT3), se estima que el porcentaje de cáncer de próstata de alto riesgo está en torno al 20-30%(168). Es en éstos donde el tratamiento idóneo sigue siendo controvertido. A pesar de la falta de ensayos clínicos randomizados que comparen diferentes terapias para los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo, la cirugía no es el tratamiento habitual en ellos. La EBRT combinada con tratamiento hormonal se asocia con una supervivencia cáncer específica del 94% a 5 años, y de hecho ha sido el

tratamiento de elección en estos pacientes en los últimos tiempos. Sin embargo, existen varios estudios recientes que analizan la SCE para el cáncer de próstata de alto riesgo tratado con prostatectomía radical con resultados comparables a los del tratamiento combinado con radioterapia y hormonoterapia. En el trabajo de Mitchell et al. (128), que analiza 843 hombres con cáncer de próstata localmente avanzado, a los que se les realiza PR entre 1987 y 1997 con un seguimiento medio de 14.3 años, hallan una SLRB del 76%, una SCE del 81% y una supervivencia libre de progresión sistémica del 76%.

En nuestra serie la SCE fue de 98.9%, con un tiempo de supervivencia de 201 meses y un seguimiento medio de 113 meses. Es cierto que nuestro seguimiento medio es relativamente corto para poder hablar de resultados concluyentes en cuanto a SCE y esto probablemente influya en la asociación entre varios factores de riesgo y la misma. La mayor parte de los trabajos tienen una tendencia a un seguimiento alrededor de los 10 años, sin embargo en series con seguimientos mas largos, como la de Chalfi et al. (169) se halla repercusión de factores como los MQP en la mortalidad que no se hallan en otras de seguimiento parecido al nuestra.

3.2 Influencia en la SCE del Tacto Rectal, PSA y patrón de Gleason.

El papel actual de la PR en los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado está en controversia, sin embargo como hemos mencionado previamente, varios trabajos muestran excelentes resultados en la supervivencia cáncer específica de tumores clínicamente T3. Esto se encuentra en consonancia con la supraestadificación que existe en la literatura respecto a los cT3, tal y como se ve en el trabajo de Mitchell et al (128) de hasta un 26%. Curiosamente debido a las características de nuestra serie, lo que se halla es una infraestadificación en la biopsia y en el TR. Como encontramos en la revisión de la literatura realizada por Briganti et al.(120) en la que se evalúan 1366 pacientes con al menos uno de los factores de alto riesgo, tratados en 8 centros europeos entre 1987 y 2009, se encuentra que todos los factores preoperatorios (PSA, estadio clínico y el grado de Gleason en la biopsia) son predictores de enfermedad organoconfinada de manera independiente, teniendo éstos mejor supervivencia que aquellos con enfermedad localmente avanzada. Sin embargo no se encuentra la misma asociación independiente entre el estadio clínico y la supervivencia. En el estudio

retrospectivo de Ward et al.(170) en el que evalúa 5652 hombres con cáncer de próstata cT3, con un seguimiento medio de 10.3 años no halla más que una moderada disminución de la supervivencia entre los tumores cT3 y cT2 a 5, 10 y 15 años. Si bien es cierto que en este trabajo el 78% de los cT3 recibieron terapia adyuvante y de los cT2 fue un 41%.

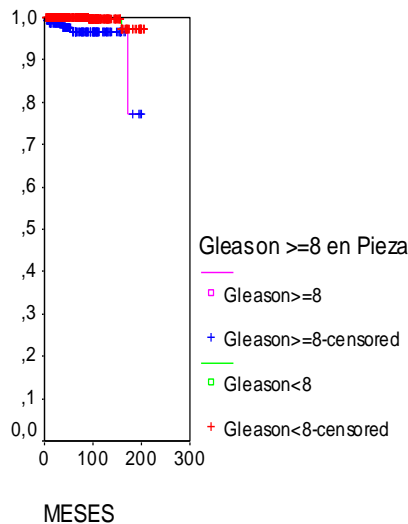
En nuestra serie, ningún paciente recibió terapia neo o adyuvante y no se halló significación estadística para el TR con respecto a la SCE. Sin embargo, hay que tener en cuenta que estos resultados se deben a la baja mortalidad (tan sólo 7 pacientes) y aunque la infraestadificación en el TR podría haber sobrestimado la asociación, al ser aquellos con cT3 los supuestamente de características patológicas de peor pronóstico, no ha sucedido así.

Tras el análisis multivariante de los factores que pueden influir en la SCE, se halla asociación estadísticamente significativa del PSA con la MCE, con $p=0.001$ y un $OR= 1,094$ ($1,03-1,1$ IC 95%) por unidad de PSA, por lo que consideramos que PSA también es un factor a tener en cuenta a la hora de decidir no sólo la actitud terapéutica inicial sino también a la hora de decidir la necesidad de terapias adyuvantes.

Respecto al grado de Gleason en la biopsia, existe un cambio de nivel con el del Gleason de la pieza quirúrgica del 15%. Esto podría explicar la falta de asociación estadísticamente significativa entre el grado de Gleason en la biopsia y la SCE. La relación entre el Gleason en la pieza quirúrgica y la SCE se demuestra en varios trabajos(151)(158), en particular el de Briganti et al. el más reciente, con un análisis de 2065 pacientes con CaP de alto riesgo tratado entre 1991 y 2011 en 7 centros terciarios diferentes. Con un seguimiento medio de 70 meses, en este trabajo determinan que aquellos pacientes con grado de Gleason en la pieza quirúrgica 8-10 tienen 2,97 veces más riesgo de morir de cáncer de próstata que aquellos que tienen <8 ($p<0,0001$). En nuestro trabajo al analizar la influencia del Gleason de la pieza quirúrgica en la SCE, la SCE de los pacientes con Gleason <8 en la pieza quirúrgica fue de 203 meses (201-206;CI 95%) y aquellos pacientes con Gleason >8 tuvieron un tiempo de supervivencia de 190 meses (178-201; CI95%). Gráfica 5. Además hallamos en el análisis multivariante que es un factor de riesgo independiente para la MCE con un OR de 27,12 ($p=0,016$). Por tanto,

estos pacientes con Gleason 8-10 en la pieza quirúrgica podrían beneficiarse de un tratamiento adyuvante, y es por tanto importante conocer la relevancia de este factor en la SCE.

Gráfica 5. Análisis de la supervivencia por grado de Gleason en la pieza quirúrgica.



3.3 Influencia en la SCE del estadio patológico.

De nuestros resultados, concluimos que el estadio patológico es sin duda uno de los factores que presenta una asociación estadísticamente significativa con la SCE ($p=0,0002$). Tabla 5, gráfica 6. El tiempo de SCE media por estadios varía considerablemente entre $<pT3b$ y $pT3b/pT4$, siendo en el estadio $pT2b$ de 196 meses, en el estadio $pT3a$ de 204 meses, en el estadio $pT3b$ de 166 meses, y en el estadio $pT4$ la media es de 144 meses.

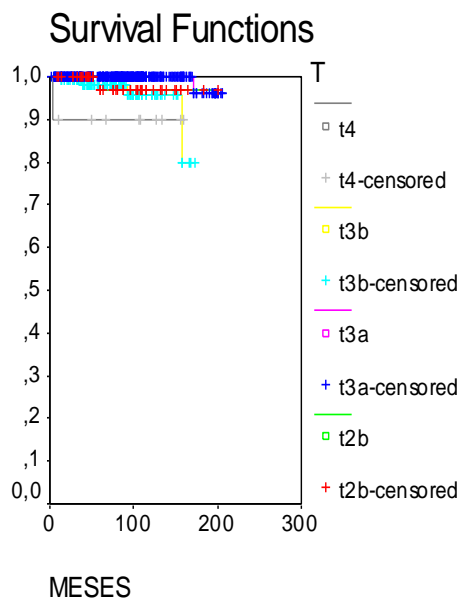
En el estudio de Briganti et al.(151) se encuentra que el estadio patológico es un factor independiente para la SCE ($p<0,04$), y de manera similar aquellos hombres con estadio $pT3b/4$ presentan 1.7 veces más riesgo de MCE por CaP que aquellos con $pT2$ ($p<0.0002$). En el trabajo de Pierorazo et al.(158) se encuentra como estadísticamente significativo el estadio con respecto a la SCE, aunque resaltan el papel del Gleason 8-10 como probablemente el predictor más importante para la MCE. En nuestro trabajo, tras el análisis multivariante hallamos que el estadio patológico no es un factor

independiente de riesgo para la MCE ($p=0,2$), por lo que a pesar de que en el estudio de supervivencia presente una asociación estadísticamente significativa, su asociación con otras variables como el Gleason ≥ 8 en la pieza quirúrgica condicione la misma. A pesar de ello, la influencia del estadio patológico en la SCE no debe subestimarse por este hecho. En el caso de nuestro trabajo puede atribuirse a la baja mortalidad y al pequeño tamaño muestral de T4 (10 pacientes), que a pesar de esta limitación presenta el mayor porcentaje de mortalidad. Tabla 5.

Tabla 5. Número de pacientes por estadio y éxitus cáncer específico.

	Total	Éxitus
T2b	48	1 (2%)
T3a	480	1 (0,2%)
T3b	119	4(3,3%)
T4	10	1(10%)
Total	657	7(1,01%)

Gráfica 6. Análisis de la supervivencia por estadio patológico.



3.4 Influencia en la SCE de los MQP.

La prostatectomía radical es uno de los tratamientos principales para el cáncer de próstata clínicamente localizado. Se encuentran varios factores que tienen un impacto importante en los resultados oncológicos tras la PR. Los MQP, considerado como la presencia de cáncer en el margen de resección teñido en la pieza quirúrgica, se postula como uno de los factores más importantes en la predicción del pronóstico de estos pacientes, y ocurre con una incidencia que varía entre 6% y 41% (160), variando desde 11% en aquellos de riesgo bajo, hasta 43% en aquellos de riesgo alto(171). Sin embargo encontramos series enfocadas en el CaP de alto riesgo en las que la tasa de MQP es más alta. En el trabajo de Briganti (151) de 2065 pacientes fue de 54,7% y en la realizada por Ward de 5652 pacientes en una única institución es de 56% (170). El papel de los márgenes quirúrgicos en los resultados tras la PR todavía es controvertido. Mientras varios estudios muestran un aumento de la RB, de la recurrencia local y metástasis a distancia en asociación con los MQP (171)(160) especialmente en el riesgo intermedio y alto, otros no han mostrado tal relación. El impacto de los mismos a largo plazo en la SCE todavía no está establecido y es altamente variable e influenciado por otros factores de riesgo, pudiendo ser que tuvieran importancia en la mortalidad a partir de los 15 años(122).

En nuestro trabajo no hallamos asociación entre los MQP y la SCE, siendo el tiempo de supervivencia medio de 202 meses (198-206 IC 95%) en aquellos pacientes con márgenes negativos y de 200 meses (195-204 IC 95%) en aquellos con márgenes positivos, $p=0,4481$. Nuestro trabajo presenta varias limitaciones en términos de supervivencia, como son un tiempo medio de seguimiento corto (113 meses), bajo número de pacientes en estadio pT4, escasa realización de linfadenectomía y baja MCE (1,1%), la cual probablemente impide que encontremos correlación estadística en varios factores que otras series sí afirman encontrar. A pesar de ello, no olvidemos que existe un infraestadiaje tanto clínico como patológico previo a la realización de la PR, y que podría tener repercusión en los resultados oncológicos en cuanto a RB y SCE en estos pacientes, principalmente debido al aumento de MQP.

Es importante resaltar que a pesar de que nosotros no hallamos asociación entre los MQP y la MCE, hay algunas series importantes que sí lo han hecho, aunque no sea lo habitual. La gran mayoría de los trabajos publicados parecen indicar una tendencia con seguimiento relativamente corto, como son 10 años para el cáncer de próstata. Pero encontramos trabajos como el anteriormente comentado de Chalfi et al(169) en el cual el MQP tiene influencia en la mortalidad cáncer específica incluso tras el análisis multivariante, aunque con menos potencia que en el univariante, pasando de un HR de 5,0 a 1,4 con seguimientos de 10 y 20 años. También encuentran asociación en el trabajo de Mitchel et al (128) en el que estudia 843 hombres con CaP cT3 a los que se les realiza PR entre 1987 y 1997, con un seguimiento medio de 14.3 años (0.1-23.5 años) y una supervivencia a 20 años del 81%, hallan con $p=0.007$ que los MQP se asocian con mayor riesgo de muerte por cáncer de próstata con un HR=2.1.

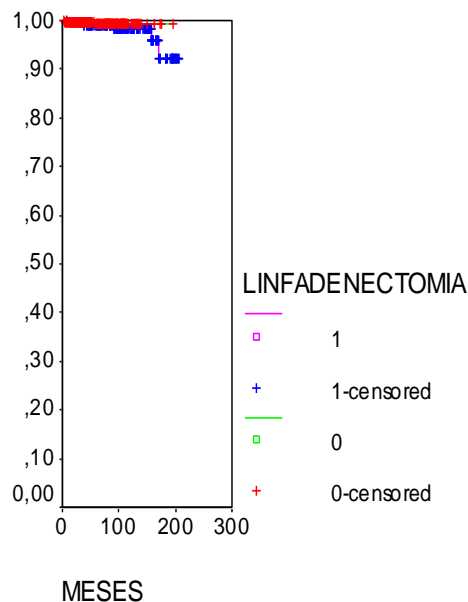
3.5 Influencia en la SCE de la linfadenectomía.

La linfadenectomía pélvica (PLND), sigue siendo el procedimiento de estadificación más exacto para detectar metástasis ganglionar en pacientes tratados con PR. Esta se aconseja en aquellos pacientes que presenten un riesgo $>5\%$ de presentar invasión linfática según el nomograma actualizado de Briganti (93) o entre $>7\%$ según las tablas de Partin (92). Actualmente se recomienda la PLND extendida y no la limitada (22), dado que en esta última se pierde el 50% de los ganglios que posiblemente podrían estar afectados. El papel terapéutico de la PLND y su extensión sigue siendo poco claro. Hay estudios retrospectivos que ofrecen resultados contradictorios en cuanto a su papel en la RB y en la SCE. En el reciente artículo de Abdollah et al(172), en el que se analizan 315 pacientes con CaP tratados con PR y PLND extendida entre 2000 y 2012 en un único centro terciario, la resección de un mayor número de ganglios durante la PR se asocia con mejoría en la SCE. Sin embargo, presenta varias limitaciones ya que es un estudio retrospectivo en el que se analizan sólo pacientes con pN1. Parece estar establecido el papel de la misma en la disminución de la RB tras la prostatectomía radical en pacientes de riesgo intermedio y alto(22), sin embargo esto no tiene porqué traducirse necesariamente en una mejoría en la supervivencia. A pesar de que hoy en

día se considere que los pacientes con un riesgo preoperatorio alto de presentar invasión linfática, se les debe realizar PLND extendida como herramienta de estadiaje, su importancia terapéutica es hoy en día dudosa (173).

En nuestro trabajo la realización de linfadenectomía versus la no linfadenectomía, no resulta ser estadísticamente significativo respecto al tiempo de supervivencia, con $p= 0,27$. El tiempo medio de supervivencia de los pacientes a los que no se les realizó linfadenectomía es de 196 meses(195-197). Aquellos pacientes a los que se les realiza linfadenectomía tienen un tiempo de supervivencia de 200 meses (196- 204). Si bien es cierto que nuestros resultados no son concluyentes debido por un lado a la baja mortalidad y por el otro lado debido al infraestadiaje preoperatorio que conlleva una disminución en la realización de linfadenectomía, por lo que es difícil hallar una correlación estadística. Gráfica 7.

Gráfica 7. Análisis de la supervivencia en pacientes con linfadenectomía y sin linfadenectomía.



Curiosamente sí se halla correlación estadística entre los ganglios positivos y la MCE ($p=0,02$). El tiempo medio de supervivencia de los pacientes con ganglios negativos es de 201 meses (ES=2; CI 95% 198-205) y el de aquellos con ganglios

positivos es de 190 (ES=10;CI 95% 169-210). Estos datos concuerdan con varios de los artículos mencionados previamente que se realizan retrospectivamente sobre pacientes con invasión linfática conocida, como el de Boorjian et al (174). En este estudio de 507 hombres tratados con PR entre 1988 y 2001 con invasión linfática, se muestra que en 1 sólo ganglio positivo aumenta el riesgo de muerte casi 4 veces (HR=3.6,p<0,001) y la presencia de 2 o más ganglios positivos aumentaba 2 veces el riesgo de muerte por cáncer de próstata comparado con aquellos que tenían sólo 1 ganglio positivo.

4. CONTROL ONCOLÓGICO TRAS RECIDIVA BIOQUÍMICA

4.1 El papel de la terapia neo y adyuvante en el CaP de alto riesgo tratado quirúrgicamente.

A pesar de la cirugía, bastantes pacientes con CaP de alto riesgo progresan. Una de las mayores limitaciones de los estudios hasta la fecha es el enfoque en una única terapia(168). De acuerdo con las guías europeas recientes(22), los pacientes deben ser informados de la necesidad de una posible terapia multimodal. En el artículo de Bastian et al (168), en el cual se realiza una revisión de la literatura sobre la definición del cáncer de próstata de alto riesgo y el manejo de estos pacientes, se menciona que la terapia neoadyuvante y adyuvante con tratamiento hormonal en esta enfermedad reduce de manera significativa los parámetros patológicos adversos, incluyendo el estadio tumoral y la tasa de márgenes quirúrgicos positivos, pero no mejora la supervivencia global. De acuerdo con esto, la terapia neoadyuvante con antiandrógenos no se recomienda en las guías europeas del cáncer de próstata (22).

Recientemente varios estudios retrospectivos que evalúan el valor de la terapia con antiandrógenos en pacientes con ganglios positivos, hallan resultados contradictorios. En el trabajo de Boorjian et al. en el que se analizan 507 pacientes con ganglios positivos tras la PR (174), aquellos con terapia adyuvante con hormonoterapia tienen un menor riesgo de recidiva bioquímica y local. Sin embargo, no se halla disminución estadísticamente significativa en las tasas de progresión sistémica y de

supervivencia cáncer específica entre ambos grupos. Por lo tanto, los efectos adversos de la hormonoterapia deben valorarse con los beneficios de la misma.

La recomendación de las guías clínicas europeas sobre el uso de la hormonoterapia (ADT) de manera adyuvante incide en el papel de los ganglios positivos. Si existen más de 2 ganglios afectados se recomienda con un nivel de evidencia 1b, el uso de ADT adyuvante, si no, el manejo expectante es una opción válida con un nivel de evidencia 2b. Con un grado de evidencia 1a se establece que la hormonoterapia adyuvante no mejora la supervivencia global a 10 años (22).

La RT representa una opción válida para tratar a los pacientes con alto riesgo, sin embargo se asocia con pobres resultados (22). El uso de la RT como terapia adyuvante en el cáncer de próstata de alto riesgo tratado quirúrgicamente se evalúa en 3 estudios: EORTC 22911, ARO trial y SWOG 8794 trial. Los 2 primeros estudios afirman el papel de la RT adyuvante en la disminución de la recidiva bioquímica de manera estadísticamente significativa, sin embargo fallan en demostrar una mejoría en la supervivencia global. El estudio SWOG 8794, sin embargo sí reconoce una mejoría en la supervivencia libre de metástasis a 10 años, con una mediana de 1.8 años más ($p=0,016$) y en la supervivencia global de 1.9 años más ($p=0,023$).

La conclusión establecida en las guías clínicas europeas actuales sobre el papel de la RT adyuvante en el lecho quirúrgico, es que se puede ofrecer tras la recuperación de la función urinaria en estos pacientes o que se puede diferir con un control clínico y una monitorización del PSA, aplicándose preferentemente antes de la elevación del PSA por encima de 0.5ng/ml. Con un nivel de evidencia 1b, recomiendan el uso de la RT adyuvante en pacientes T3N0M0 en base la disminución en la recidiva bioquímica y la supervivencia libre de enfermedad clínica.

En nuestro trabajo ningún paciente recibió terapia neo o adyuvante, por lo que no hemos podido contrastar nuestros resultados a este respecto.

4.2 Tratamiento recibido tras la RB.

Se produjo recidiva bioquímica en 241 casos (36,3%) en los que se optó por diferentes opciones de control oncológico.

En estos pacientes el control oncológico tras el tratamiento recibido se consiguió en 169 casos(76.5%), Tabla 6. No se halló diferencias significativas en el test de Pearson Chi-cuadrado entre las diferente opciones terapéuticas y el control oncológico.

Tabla 6. Descripción del control oncológico para cada tipo de terapia.

	RT n(%)	HT n(%)	RT+HT n(%)	VA n(%)
Terapia				
n	88 (39,8)	57 (25,8)	51(23,1)	25(11,3)
(%)				
Control n(%)	62 (70,5)	42 (82,5)	39 (76,5)	21 (84)

El número total de pacientes que no lograron el control oncológico tras la recidiva bioquímica fue 53 (23.5%). Lo más frecuente fue la progresión del PSA sin metástasis (50%). La metástasis más frecuente fue la ósea (22,6%), seguido de la ganglionar (15.1%).

De los 53 pacientes con RB que progresaron a pesar del tratamiento, hay 19 pacientes (35,8%) que no responden a segundas maniobras. El éxito se produce en 7 de estos 19 pacientes, siendo un el 36% de los pacientes que progresaron , lo que supone un 1,1% de la serie completa y un 2.9% de aquellos que habían presentado RB (241 pacientes). El tipo de tratamiento recibido tras la RB no se asoció de manera estadísticamente significativa con la mortalidad cáncer específica. Sin embargo, hallamos asociación entre el escape al segundo control oncológico y la MCE ($p=0,04$), como era esperable dado que estos pacientes que no han respondido a las medidas de control oncológico son aquellos que van a ir mal independientemente. Encontramos también sorprendente la baja mortalidad de la serie (1,1%), sin embargo es un

resultado coherente con aquellos pacientes que progresan tras las segundas maniobras de control.

Otro dato importante a tener en cuenta en la MCE es la RB precoz (<36 meses), como apunta el estudio de Briganti (151), en el cual se demuestra una asociación estadísticamente significativa entre la RB precoz y la MCE ($p < 0,001$) tanto en el análisis de supervivencia como en el multivariante. Al analizar este dato en nuestra serie, el porcentaje tan bajo de MCE nos impide encontrar asociación estadísticamente significativa en el test de Fisher, sin embargo cabe resaltar que todas las muertes de la serie suceden en el grupo de pacientes con RB precoz (<36 meses). Tabla 7.

Tabla 7. Descripción de la MCE en función de la RB precoz.

	Total n (%)	Exitus CaP
RB precoz (<36 meses)	163 (67,6%)	6 (100%)
RB tardía (>36 meses)	78 (32,4%)	0 (0%)
Perdidos	12	1

Estos datos son importantes a la hora de planificar un seguimiento y una terapia individualizada en este grupo de pacientes y por tanto en la decisión del uso de terapia adyuvante. A día de hoy sigue sin existir una recomendación estandarizada para ellos y es por ese motivo por lo que debemos seguir invirtiendo esfuerzo en encontrar aquellos factores tanto preoperatorios como postoperatorios que nos ayuden a definir los criterios para el uso de terapias multimodales más agresivas en aquellos que esté indicado.

Sin embargo, a pesar de que existan estudios que investiguen el papel de la terapia adyuvante y de rescate, todavía no se ha conseguido demostrar de manera unánime su repercusión en la SCE. En el trabajo de Boorjian et al (174) con una media de seguimiento tras la PR de 10.3 años (IC 6.1– 13.5) 213 pacientes presentaron RB, 51 sufrieron recurrencia local, 97 presentaron recurrencia sistémica y 72 de cáncer de próstata. La HT se asoció con disminución del riesgo de RB ($p < 0.001$) y de recurrencia local ($p = 0.004$) pero no afectó de manera estadísticamente significativa a la progresión

sistémica ($p=0.38$) o a la SCE ($p=0.43$). La supervivencia libre de eventos a 10 años para los pacientes que no recibieron HT adyuvante fue de 17.9% para RB, 77.5% para recurrencia local, 88.1% para la progresión sistémica y 100% para muerte por cáncer de próstata.

V.CONCLUSIONES

V.CONCLUSIONES

1. Respecto al objetivo general:

- En nuestra serie la SCE fue de 98.9%, con un tiempo de supervivencia de 201 meses y un seguimiento medio de 113 meses. A pesar de que el seguimiento medio es relativamente corto para hablar de resultados concluyentes en cuanto a factores de riesgo específicos, constata que la prostatectomía radical es una opción terapéutica válida para este grupo de pacientes. Aunque haya una falta de ensayos clínicos randomizados que comparen diferentes terapias para los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo, la cirugía no es el tratamiento habitual en ellos. La EBRT combinada con tratamiento hormonal ha sido el tratamiento de elección en estos pacientes en los últimos tiempos. Sin embargo, en la actualidad la cirugía representa una opción terapéutica válida para este grupo de pacientes con resultados de SCE comparables.
- A día de hoy sigue sin existir una recomendación estandarizada para este grupo de pacientes, y es por ese motivo por lo que debemos seguir invirtiendo esfuerzo en encontrar aquellos factores tanto preoperatorios como postoperatorios que nos ayuden a definir los criterios para el uso de terapias multimodales más agresivas en aquellos que esté indicado

2. Respecto a los factores de riesgo específicos.

2.1 Tacto Rectal y PSA.

- En nuestra serie sólo el 40% de los TR son sospechosos. Tras analizar en nuestro trabajo la influencia de éste en la RB, hallamos que se asocia con el TSLRB en el análisis univariante. Sin embargo, en el análisis multivariante no se confirma esta asociación, por lo que no lo consideramos un factor de riesgo independiente para la RB. El TR es quizás una de las de las maniobras de diagnóstico y estadificación de la enfermedad más extendido. Sin embargo se asocia con una correlación con la extensión pobre (menor del 50%). En nuestro trabajo también

hallamos una infraestadificación clínica alta que puede haber influenciado los resultados.

- Tras el análisis multivariante de los factores que pueden influir en la SCE, se halla asociación del PSA con la MCE de manera lineal con un OR de 1,094, por lo que consideramos que PSA también es un factor a tener en cuenta a la hora de decidir no sólo la actitud terapéutica inicial sino también a la hora de decidir la necesidad de terapias adyuvantes.

2.2 Estadio patológico.

- Hemos analizado en nuestra serie la influencia del estadio patológico de la pieza de prostatectomía en la RB, encontrando asociación entre éste y el TSLRB. Además es uno de los factores que tiene influencia en la SCE .
- Tras realizar el análisis multivariante encontramos que el estadio patológico (pT) es un factor independiente de RB, y con respecto al estadio pT2b de pT3a, pT3b y pT4 con un Odds Ratio de 1.77, 4.22, 2.28 respectivamente. No sucede así con la SCE, con la que no hallamos asociación independiente en el análisis multivariante probablemente debida a su asociación con otras variables de mayor fortaleza.

2.3 Grado de Gleason en la pieza quirúrgica.

- En nuestro trabajo hallamos asociación entre el grado de Gleason 8-10 en la pieza quirúrgica con respecto al tiempo libre de recidiva bioquímica y con respecto a la supervivencia. Tras realizar el análisis multivariante encontramos que es un factor independiente de RB y de MCE.

- Estos datos nos indican que el grado de Gleason en la pieza quirúrgica es uno de los factores más importantes para predecir la recurrencia bioquímica y que además tiene un impacto importante en la SCE, por lo que es un elemento importante a considerar a la hora de decidir el seguimiento y la terapia adyuvante o de rescate en estos pacientes.

2.4 Márgenes quirúrgicos positivos.

- De nuestros resultados se deduce que la presencia de márgenes positivos tiene influencia en el tiempo de supervivencia libre de RB y tras el análisis multivariante se confirma que los MQP son un factor independiente para la RB con un OR de 1.9. El hecho de que los tumores de alto riesgo presenten una elevada tasa de márgenes positivos es algo conocido desde hace tiempo, así mismo su influencia en la RB. Lo que nos planteamos es la importancia desde el punto de vista oncológico
- En nuestro trabajo no hallamos asociación entre los MQP y la SCE. Sin embargo hallamos varias limitaciones en términos de supervivencia, como son un tiempo medio de seguimiento corto (113 meses), bajo número de pacientes en estadio pT4, escasa realización de linfadenectomía y baja MCE (1,1%). Actualmente sigue siendo controvertida la influencia de los MQP en la SCE y en la progresión de la enfermedad.

2.5 Linfadenectomía.

- Durante los 16 años que comprenden nuestro estudio, el criterio en la realización de la linfadenectomía ha ido variando progresivamente, así como su extensión, lo cual probablemente sea una limitación al mismo.

El papel de la linfadenectomía pélvica extendida en la disminución de la RB tras la prostatectomía radical en pacientes de riesgo intermedio y alto parece estar establecido, sin embargo esto no tiene por qué traducirse necesariamente en una mejoría en la supervivencia.

- La conclusión a la que llegamos es que la realización de linfadenectomía influye de manera significativa en el tiempo libre de supervivencia libre de RB. Sin embargo, tras el análisis multivariante se observa que la realización o no de linfadenectomía, no es un factor independiente de RB por lo que probablemente se halle influenciada por otras variables que contribuyan a su relación con el tiempo de supervivencia libre de RB.
- En nuestro trabajo la linfadenectomía versus la no linfadenectomía, no resulta ser estadísticamente significativo respecto al tiempo de supervivencia. Sí se halla correlación estadística entre los ganglios positivos y la MCE.
- El papel terapéutico de la PLND y su extensión sigue siendo poco claro.

2.6 Recidiva bioquímica precoz y Mortalidad Cáncer Específica

- Al analizar la relación entre la RB precoz y la MCE en nuestra serie, el porcentaje tan bajo de MCE nos impide encontrar asociación estadísticamente significativa en el test de Fisher, sin embargo cabe resaltar que todas las muertes de la serie suceden en el grupo de pacientes con RB precoz (<36 meses). Varios estudios apuntan la asociación entre la RB temprana y mayor riesgo de muerte por cáncer de próstata.

VI. ANEXOS

VII. CLAVE DE ABREVIATURAS

ADT: Bloqueo androgénico
ANOVA: Análisis estadístico para el estudio de la Varianza
ASAP: Proliferación Acinar Atípica
ASTRO: American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
AUA: American Urological Association
CaP: Cáncer de Próstata
DES: Dietilbestrol
EAU: European Association of Urology
EBRT: Radioterapia externa Escalante
ERSPC: European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
ES: Error Standard
ETR: Ecografía transrectal
FAS: Fosfatasa alcalina sérica
GS: Gleason Score
HBP: Hiperplasia Benigna de Próstata
HT: Hormonoterapia
HR: Hazard Ratio
IC: Intervalo de Confianza
IPN: Invasión perineural
ISUP: Sociedad Internacional de Patología Urológica
LHRH: Hormona liberadora de la hormona luteinizante
LNI: Invasión linfática
MCE: Mortalidad Cáncer Específica
Mp-RMN: Resonancia Magnética Nuclear Multiparamétrica
MQN: Márgenes Quirúrgicos Negativos
MQP: Márgenes Quirúrgicos Positivos
MRI-US: Resonancia magnética- Ultrasonido
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
OR: Odds Ratio
PCA 3: Antígeno de cáncer de próstata 3
PET/TC: Tomografía computarizada con emisión de positrones
PIN: Neoplasia Intraepitelial Prostática
PIVOT: Prostate Intervention Versus Observation Trial
PLCO: Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening
ePLND: Linfadenectomía Pélvica extendida
PR: Prostatectomía radical
PRL: Prostatectomía radical laparoscópica
PSA: Antígeno prostático específico
PSA DT: PSA doubling time
PSA V: Velocidad de PSA
RB: Recidiva Bioquímica
RMN: Resonancia Magnética Nuclear
ROC: Área bajo la curva
RR: Riesgo Relativo
RT: Radioterapia

RTOG: The Radiation Therapy Oncology Group
RTU-P: Resección transuretral de próstata
SCE: Supervivencia Cáncer Específica
SELECT: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial
SPCG-4: Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4
TC: Tomografía computarizada
TR: Tacto Rectal
TRUS: Ecografía transrectal
TSLRB: Tiempo de supervivencia libre de RB
UICC: Unión internacional contra el cáncer
VA: Vigilancia Activa
VACURG: Veterans Administration Cooperative Urologic Research Group
VPN: Valor Predictivo Negativo
VPP: Valor Predictivo Positivo

18FDG: 18 fluordesoxiglucosa

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T. Cancer statistics, 2001. *Thun M CA Cancer J Clin.* 2001;51:15–36.
2. Denmeade SR, Isaacs JT. A history of prostate cancer treatment. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(5):389–96.
3. Huggins C, Stephens RC HC. Studies on prostatic cancer: 2. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg.* 1941;43–209.
4. Gretzer MB, Epstein JI, Pound CR, Walsh PC, Partin AW. CME ARTICLE SUBSTRATIFICATION OF STAGE T1c PROSTATE CANCER BIOCHEMICAL RECURRENCE. *Urology.* 4295(02).
5. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology 10th Edition [Internet]. Campbell-Walsh Urology.* 2012. 1834-1846 p.
6. Rao AR, Motiwala HG, Karim OMA. The discovery of prostate-specific antigen. *BJU International.* 2008. p. 5–10.
7. M.C. Wang, L.D. Papsidero TMC. Prostate-specific antigen, p30, gamma-seminoprotein, and E1. *Prostate.* 1994;24:107.
8. RJ. A. Prostate-specific antigen: chronology of its identification. *Oncology.* 1998;Jul;12(7):1016.
9. JF. M. More on “hook effects” in immunometric assays for prostate-specific antigen. *Clin Chem.* 1989;Oct;35(10):2154–5.
10. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol.* 1990;143:1146–52; discussion 1152–4.
11. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *The New England journal of medicine.* 1991.
12. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer [Internet]. *Jama.* 1995. p. -
13. D’Amico A V, Chen M-H, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med.* 2004;351:125–35.

14. Loeb S, Kettermann A, Ferrucci L, Landis P, Metter EJ, Carter HB. PSA Doubling Time Versus PSA Velocity to Predict High-Risk Prostate Cancer: Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Eur Urol.* 2008;54(5):1073–80.
15. RA MMA. Histological study of the effect of the sex hormones on the human prostate. *J Urol.* 1938;40:641.
16. Huggins CB HC. Studies on prostate cancer: 1. The effects of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1941;1:20.
17. Huggins CB SW. Bilateral adrenalectomy in prostatic cancer: clinical features and urinary excretion of 17-ketosteroids and estrogen. *Ann Surg.* 1945;122:1031.
18. Garnick MB. Leuprolide versus diethylstilbestrol for previously untreated stage D2 prostate cancer. Results of a prospectively randomized trial. *Urology.* 1986.
19. Bruchovsky N WJBC. The intranuclear binding of testosterone and 5- α -androstane-17- β -ol-3-one by rat prostate. *J Biol Chem.* 1968;243:5953–60.
20. Laufer M, Denmeade SR, Sinibaldi VJ, Carducci MA, Eisenberger MA. Complete androgen blockade for prostate cancer: what went wrong? *J Urol.* 2000;164:3–9.
21. Ragde H, Korb L, Elgamal A, Grado G, Nadir B. Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years follow-up. *Cancer* [Internet]. 2000; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10897010>
22. Heidenreich a, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, et al. Guidelines on Prostate Cancer. Update [Internet]. 2011;53:31–45.
23. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: The Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1144–54.
24. Wilt T, Brawer M, Jones K. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *Engl J* 2012;367(3):203–13.
25. Choo R, Klotz L, Danjoux C, Morton GC, DeBoer G, Szumacher E, et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol.* 2002;167(April):1664–9.
26. Klotz L. Active surveillance: the Canadian experience. *Curr Opin Urol.* 2012;22:222–30.
27. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988:

- Analysis of the European Cancer Registry database. *European Journal of Cancer*. 2013;
28. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013;2045:1–12.
 29. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: A population-based cost analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14:1165–74.
 30. Stephenson RA, Smart CR, Mineau GP, James BC, Janerich DT, Dibble RL. The fall in incidence of prostate carcinoma. On the down side of a prostate specific antigen induced peak in incidence--data from the Utah Cancer Registry. *Cancer*. 1996;77:1342–8.
 31. Jansson KF, Akre O, Garmo H, Bill-Axelsson A, Adolfsson J, Stattin P, et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol*. 2012;62:656–61.
 32. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World Journal of Urology*. 2012. p. 143–8.
 33. Kheirandish P, Chinegwundoh F. Ethnic differences in prostate cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2011;105:481–5.
 34. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:366–81.
 35. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: Age, location, and behavioral correlates. *Clinical Epidemiology*. 2012. p. 1–11.
 36. Select T, Lippman SM, Klein E a, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson M, et al. NIH Public Access Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and. 2013;301(1):39–51.
 37. Esposito K, Chiodini P, Capuano A et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(2):132–9.
 38. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, et al. [National prostate cancer registry 2010 in Spain]. *Actas Urol españolas* [Internet]. 2013;37:12–9.
 39. López-Abente Gonzalo, Mispireta Sergio PM. Breast and prostate cancer: an analysis of common epidemiological features in mortality trends in Spain. *BMC Cancer*. 2014;14:874.
 40. Manuscript A. NIH Public Access. *Changes*. 2012;29(2):997–1003.

41. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2013;1:CD004720.
42. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up. *New England Journal of Medicine*. 2012. p. 981–90.
43. Heijnsdijk EA, de Carvalho TM, Auvinen A, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Villers A, Páez A, Moss SM, Tammela TL, Recker F, Denis L, Carlsson SV, Wever EM, Bangma CH, Schröder FH, Roobol MJ, Hugosson J de KH. Cost-effectiveness of prostate cancer screening: a simulation study based on ERSPC data. *J Natl Cancer Inst*. 2014;13(107(1)):366.
44. Kamangar F, Dores GM AW. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006 May;24(14):2137-50.e. *J Clin Oncol*. 2006;24(14):2137–50.
45. Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ*. 2013;346:2026.
46. Lancet T. Prostate cancer: Send away the PSA? *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;380(9839):307.
47. Hocking WG, Hu P, Oken MM, Winslow SD, Kvale PA, Prorok PC, et al. Lung cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian (PLCO) cancer screening trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:722–31.
48. Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Mänttänen L. Cancer – Prostate Cancer Mortality at 13 Years of Follow-up. 2015;384(9959):2027–35.
49. Richie JP1, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993;42(4):365–74.
50. Roberts RO, Bergstralh EJ, Lieber MM, Jacobsen SJ. Digital rectal examination and prostate-specific antigen abnormalities at the time of prostate biopsy and biopsy outcomes, 1980 to 1997. *Urology*. 2000;56:817–22.
51. Schroder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, Kruger AB, Hoedemaeker R, Rietbergen J, et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer [Internet]. *J Natl Cancer Inst*. 1998. p. -.
52. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of Prostate Cancer Detected by Digital Rectal Examination Only. *Urology*. 2007;70:1117–20.

53. Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology*. 1995.
54. Borden LS Jr¹, Wright JL, Kim J, Latchamsetty K PC. An abnormal digital rectal examination is an independent predictor of Gleason ≥ 7 prostate cancer in men undergoing initial prostate biopsy: a prospective study of 790 men. *BJU Int*. 2007;99(3):559–63.
55. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≥ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;350:2239–46.
56. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1998.
57. Heidenreich A. Identification of High-Risk Prostate Cancer: Role of Prostate-Specific Antigen, PSA Doubling Time, and PSA velocity. *Eur Urol*. 2008;54:976–7.
58. Vickers AJ, Savage C, Frank O'Brien M, Lilja H. Systematic review of Pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(3):398–403.
59. Stephan C, Klaas M, Müller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: An update. *Clin Chem*. 2006;52:59–64.
60. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*. 1989;142:71–4; discussion 74–5.
61. Hara R, Jo Y, Fujii T, Kondo N, Yokoyama T, Miyaji Y, et al. Optimal Approach for Prostate Cancer Detection as Initial Biopsy: Prospective Randomized Study Comparing Transperineal Versus Transrectal Systematic 12-Core Biopsy. *Urology*. 2008;71:191–5.
62. Takenaka A, Hara R, Ishimura T, Fujii T, Jo Y, Nagai A, et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2008;11:134–8.
63. Damiano R, Autorino R, Perdonà S, De Sio M, Oliva A, Esposito C, et al. Are extended biopsies really necessary to improve prostate cancer detection? *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2003;6:250–5.
64. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*. 2006;175:1605–12.

65. Merrimen JL, Jones G, Walker D, Leung CS, Kapusta LR, Srigley JR. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol*. 2009;182:485–90; discussion 490.
66. Moran BJ, Braccioforte MH, Conterato DJ. Re-biopsy of the Prostate Using a Stereotactic Transperineal Technique. *J Urol*. 2006;176:1376–81.
67. Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, Carroll PR. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol*. 2007;178:S14–9.
68. Manuscript A. NIH Public Access. *Changes*. 2012;29(1):997–1003.
69. Spring B, Watson a. *AnatomyL the Male Resonance thology Pelvis by Magn # { 233 } ti & Imaging*.
70. Sonn GA, Chang E, Natarajan S, Margolis DJ, MacAiran M, Lieu P, et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol*. 2014;65:809–15.
71. Fine SW, Amin MB, Berney DM, Bjartell A, Egevad L, Epstein JI, et al. A contemporary update on pathology reporting for prostate cancer: Biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol*. 2012;62:20–39.
72. Fajardo DA, Epstein JI. Fragmentation of prostatic needle biopsy cores containing adenocarcinoma: The role of specimen submission. *BJU Int*. 2010;105:172–5.
73. Kao J, Upton M, Zhang P, Rosen S. Individual prostate biopsy core embedding facilitates maximal tissue representation. *J Urol*. 2002;168:496–9.
74. Bjartell A. Words of wisdom. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Eur Urol*. 2006;49:758–9.
75. Amin A, Partin A, Epstein JI. Gleason score 7 prostate cancer on needle biopsy: Relation of primary pattern 3 or 4 to pathological stage and progression after radical prostatectomy. *J Urol* [Internet]. American Urological Association Education and Research, Inc.; 2011;186(4):1286–90.
76. Cubilla A, Dillner J, Schellhammer P, Horenglas S, Ayala A, Reuter V, et al. *Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. World Heal Organ Classif Tumours Pathol Genet Tumours Urin Syst Male Genit Organs*. 2004;281–98.
77. Brimo F, Vollmer RT, Corcos J, Kotar K, Bégin LR, Humphrey PA, et al. Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core tissue. *Histopathology*. 2008;53:177–83.

78. Samaratunga H, Montironi R, True L, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey P a, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling. *Mod Pathol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2011;24(1):6–15.
79. Berney DM, Wheeler TM, Grignon DJ et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens: working group 4: seminal vesicles and lymph nodes. *Mod Pathol*. 2011;24:39–47.
80. Mosse CA, Magi-Galluzzi C, Tsuzuki T, Epstein JI. The prognostic significance of tertiary Gleason pattern 5 in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:394–8.
81. Sim HG, Telesca D, Culp SH, Ellis WJ, Lange PH, True LD, et al. Tertiary Gleason Pattern 5 in Gleason 7 Prostate Cancer Predicts Pathological Stage and Biochemical Recurrence. *J Urol*. 2008;179(May):1775–9.
82. Marks R a., Koch MO, Lopez-Beltran A, Montironi R, Juliar BE, Cheng L. The relationship between the extent of surgical margin positivity and prostate specific antigen recurrence in radical prostatectomy specimens. *Hum Pathol*. 2007;38:1207–11.
83. Aydin H, Tsuzuki T, Hernandez D, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Positive proximal (bladder neck) margin at radical prostatectomy confers greater risk of biochemical progression. *Urology*. 2004;64:551–5.
84. Ochiai A, Sotelo T, Troncoso P, Bhadkamkar V, Babaian RJ. Natural History of Biochemical Progression After Radical Prostatectomy Based on Length of a Positive Margin. *Urology*. 2008;71:308–12.
85. Evans AJ, Henry PC, Van der Kwast TH, Tkachuk DC, Watson K, Lockwood GA, et al. Interobserver variability between expert urologic pathologists for extraprostatic extension and surgical margin status in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:1503–12.
86. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol*. 1986;136:1228–30.
87. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol*. 1990;143:747–52.
88. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*. 2001;58:843–8.

89. Stone NN, Stock RG, Unger P. Indications for seminal vesicle biopsy and laparoscopic pelvic lymph node dissection in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol.* 1995;154:1392–6.
90. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Detection of clinical unilateral T3a prostate cancer - By digital rectal examination or transrectal ultrasonography? *BJU Int.* 2006;98:982–5.
91. Mitterberger M, Pinggera GM, Pallwein L, Gradl J, Frauscher F, Bartsch G, Strasser H, Akkad T HW. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU Int.* 2007;100(1):47–50.
92. Eifler JB, Feng Z, Lin BM, Partin MT, Humphreys EB, Han M, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int.* 2013;111:22–9.
93. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: The essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol.* 2012;61:480–7.
94. Haese A, Epstein JI, Huland H, Partin AW. Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer.* 2002;95:1016–21.
95. Briganti A, Abdollah F, Nini A, Suardi N, Gallina A, Capitanio U, et al. Performance characteristics of computed tomography in detecting lymph node metastases in contemporary patients with prostate cancer treated with extended pelvic lymph node dissection. *European Urology.* 2012. p. 1132–8.
96. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol.* 2002;168:514–8; discussion 518.
97. Whitmore WF. Natural history and staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 1984;11:205–20.
98. Wolff JM, Ittel TH, Boeckmann W, Habib FK, Jakse G. Metastatic workup of patients with prostate cancer employing skeletal alkaline phosphatase. *Anticancer Research.* 1997. p. 2995–7.
99. Bouchelouche K, Oehr P. Recent developments in urologic oncology: positron emission tomography molecular imaging. *Curr Opin Oncol.* 2008;20:321–6.
100. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstralh EJ, Oesterling JE. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol.* 1991;145:313–8.

101. Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ, Carver BS, Serio A, Scardino PT, et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol*. 2007;178(2):493–9; discussion 499.
102. Stewart SB, Boorjian S a. Radical prostatectomy in high-risk and locally advanced prostate cancer: Mayo Clinic perspective. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. Elsevier; 2014;1–10.
103. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999;281:1591–7.
104. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol*. 2001;165:1146–51.
105. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham J a., Dotan Z a., Bianco FJ, Lilja H, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: A proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3973–8.
106. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(4):965–74.
107. D'Amico A V, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280:969–74.
108. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:1117–23.
109. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol*. 2007;177:2106–31.
110. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, Boston B, Busby JE, D'Amico AV, et al. Prostate cancer, version 3.2012: Featured updates to the NCCN Guidelines. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2012. p. 1081–7.
111. Roach M, Weinberg V, Nash M, Sandler HM, McLaughlin PW, Kattan MW. Defining high risk prostate cancer with risk groups and nomograms: implications for designing clinical trials. *J Urol*. 2006;176:S16–20.
112. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment

- score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol.* 2005;173(June):1938–42.
113. Nguyen CT, Reuther AM, Stephenson AJ, Klein EA, Jones JS. The Specific Definition of High Risk Prostate Cancer Has Minimal Impact on Biochemical Relapse-Free Survival. *J Urol.* 2009;181:75–80.
 114. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Frank I, Blute ML. Impact of prostate-specific antigen testing on the clinical and pathological outcomes after radical prostatectomy for Gleason 8-10 cancers. *BJU Int.* 2008;101:299–304.
 115. Engel J, Bastian PJ, Baur H, Beer V, Chaussy C, Gschwend JE, et al. Survival Benefit of Radical Prostatectomy in Lymph Node-Positive Patients with Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2010;57:754–61.
 116. Pilepich M V, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2001.
 117. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2008.
 118. May M, Knoll N, Siegmund M, Fahlenkamp D, Vogler H, Hoschke B, et al. Validity of the CAPRA Score to Predict Biochemical Recurrence-Free Survival After Radical Prostatectomy. Results From a European Multicenter Survey of 1,296 Patients. *J Urol.* 2007;178(November):1957–62.
 119. Van der Kwast T1, Bubendorf L, Mazerolles C, Raspollini MR, Van Leenders GJ, Pihl CG KPPC of the ERS of S for PC (ERSPC). Guidelines on processing and reporting of prostate biopsies: the 2013 update of the pathology committee of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Virchows Arch.* 2013;463(3):367–77.
 120. Briganti A, Joniau S, Gontero P, Abdollah F, Passoni NM, Tombal B, et al. Identifying the best candidate for radical prostatectomy among patients with high-risk prostate cancer. *Eur Urol.* 2012;61:584–92.
 121. Boorjian S a, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML. Mayo Clinic validation of the D'amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. *J Urol.* 2008;179(April):1354–60; discussion 1360–1.
 122. Yossepowitch O, Briganti A, Eastham JA, Epstein J, Graefen M, Montironi R, et al. Positive surgical margins after radical prostatectomy: A systematic review and contemporary update. *European Urology.* 2014. p. 303–13.

123. Gallina A, Jeldres C, Chun FKH, Shariat SF, Briganti A, Walz J, et al. Prediction of Pathological Stage is Inaccurate in Men with PSA Values above 20 ng/mL. *Eur Urol.* 2007;52(5):1374–80.
124. Donohue JF, Bianco FJ, Kuroiwa K, Vickers AJ, Wheeler TM, Scardino PT, et al. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: long-term outcome and incidence of pathological downgrading. *J Urol.* 2006;176(September):991–5.
125. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: Incidence and predictive factors using the modified gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol.* 2012;61:1019–24.
126. Presti JC. Prostate biopsy: How many cores are enough? *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2003;21(2):135–40.
127. Borden LS, Wright JL, Kim J, Latchamsetty K, Porter CR. An abnormal digital rectal examination is an independent predictor of Gleason 7 prostate cancer in men undergoing initial prostate biopsy: A prospective study of 790 men. *BJU Int.* 2007;99(3):559–63.
128. Mitchell CR, Boorjian S a., Umbreit EC, Rangel LJ, Carlson RE, Karnes RJ. 20-year survival after radical prostatectomy as initial treatment for cT3 prostate cancer. *BJU Int [Internet]. Elsevier Inc.;* 2012;110(6):1709–13.
129. Mitchell CR, Boorjian SA, Umbreit EC, Rangel LJ, Carlson RE, Karnes RJ. initial treatment for cT3 prostate cancer. 2012;9–13.
130. Eifler JB, Feng Z, Lin BM, Partin MT, Humphreys EB, Han M, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int.* 2013;111(1):22–9.
131. Epstein JI. Prognostic significance of tumor volume in radical prostatectomy and needle biopsy specimens. *J Urol [Internet]. American Urological Association Education and Research, Inc.;* 2011;186(3):790–7.
132. Merrilees AD, Bethwaite PB, Russell GL, Robinson RG, Delahunt B. Parameters of perineural invasion in radical prostatectomy specimens lack prognostic significance. *Mod Pathol.* 2008;21(9):1095–100.
133. Amico AVD, Wu Y, Chen M, Nash M, Renshaw AA, Richie JP. PERINEURAL INVASION AS A PREDICTOR OF BIOCHEMICAL OUTCOME FOLLOWING RADICAL PROSTATECTOMY FOR SELECT MEN WITH CLINICALLY LOCALIZED PROSTATE CANCER. 2001;165(January):126–9.
134. Ristau BT, Tomaszewski JJ, Fan Y, Marnie C, Elen B, Nelson JB. Prostate biopsy perineural invasion is not independently associated with positive surgical margins following radical retropubic prostatectomy. 2014;

135. Maru N, Ohori M, Kattan MW, Scardino PT, Wheeler TM. Prognostic significance of the diameter of perineural invasion in radical prostatectomy specimens. *Hum Pathol.* 2001;32(8):828–33.
136. Delancey JO, Wood DP, He C, Montgomery JS, Weizer AZ, Miller DC, et al. Evidence of perineural invasion on prostate biopsy specimen and survival after radical prostatectomy. *Urology [Internet]. Elsevier Inc.;* 2013;81(2):354–7.
137. Yossepowitch O, Bjartell A, Eastham JA, Graefen M, Guillonneau BD, Karakiewicz PI, et al. Positive Surgical Margins in Radical Prostatectomy: Outlining the Problem and Its Long-Term Consequences. *European Urology.* 2009. p. 87–99.
138. Boorjian S a, Karnes RJ, Crispen PL, Carlson RE, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al. The impact of positive surgical margins on mortality following radical prostatectomy during the prostate specific antigen era. *J Urol [Internet]. Elsevier Inc.;* 2010;183(3):1003–9.
139. Chalfin HJ, Dinizo M, Trock BJ, Feng Z, Partin AW, Walsh PC, et al. Impact of surgical margin status on prostate-cancer-specific mortality. *BJU Int.* 2012;110(11):1684–9.
140. Brimo F, Partin AW, Epstein JI. Tumor grade at margins of resection in radical prostatectomy specimens is an independent predictor of prognosis. *Urology.* 2010;76(5):1206–9.
141. Savdie R, Horvath LG, Benito RP, Rasiah KK, Haynes AM, Chatfield M, et al. High Gleason grade carcinoma at a positive surgical margin predicts biochemical failure after radical prostatectomy and may guide adjuvant radiotherapy. *BJU Int.* 2012;109(12):1794–800.
142. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-Year outcome. *BJU International.* 2005. p. 751–6.
143. De Rooij M, Crienen S, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM, Grutters JPC. Cost-effectiveness of Magnetic Resonance (MR) imaging and MR-guided targeted biopsy versus systematic transrectal ultrasound-guided biopsy in diagnosing prostate cancer: A modelling study from a health care perspective. *European Urology.* 2014. p. 430–6.
144. Feicke A, Baumgartner M, Talimi S, Schmid DM, Seifert HH, Müntener M, et al. Robotic-Assisted Laparoscopic Extended Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer: Surgical Technique and Experience with the First 99 Cases. *Eur Urol.* 2009;55(4):876–84.
145. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T, et al. The Template of the Primary Lymphatic Landing Sites of the Prostate Should Be Revisited: Results of a Multimodality Mapping Study. *Eur Urol.* 2008;53(1):118–25.

146. Inoue S, Shiina H, Arichi N, Mitsui Y, Hiraoka T, Wake K, et al. Identification of lymphatic pathway involved in the spreading of prostate cancer by fluorescence navigation approach with intraoperatively injected indocyanine green. *J Can Urol Assoc.* 2011;5(4):254–9.
147. Heesakkers RAM, Jager GJ, Hövels AM, de Hoop B, van den Bosch HCM, Raat F, et al. Prostate cancer: detection of lymph node metastases outside the routine surgical area with ferumoxtran-10-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2009;251(2):408–14.
148. Harbin AC, Eun DD. The role of extended pelvic lymphadenectomy with radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig [Internet]. Elsevier;* 2014;1–9.
149. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol.* 1993;150(1):110–4.
150. Briganti A, Karakiewicz PI, Chun FKH, Gallina A, Salonia A, Zanni G, et al. Percentage of Positive Biopsy Cores Can Improve the Ability to Predict Lymph Node Invasion in Patients Undergoing Radical Prostatectomy and Extended Pelvic Lymph Node Dissection. *Eur Urol.* 2007;51(6):1573–81.
151. Briganti A, Karnes RJ, Gandaglia G, Spahn M, Gontero P, Tosco L, et al. Natural history of surgically treated high-risk prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig [Internet]. Elsevier;* 2015;1–7.
152. Budäus L, Isbarn H, Eichelberg C, Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, et al. Biochemical recurrence after radical prostatectomy: Multiplicative interaction between surgical margin status and pathological stage. *J Urol [Internet]. Elsevier Inc.;* 2010;184(4):1341–6.
153. Moul JW, Connelly RR, Lubeck DP, Bauer JJ, Sun L, Flanders SC, et al. Predicting risk of prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy with the Center for Prostate Disease Research and Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor databases. *J Urol.* 2001;166(October):1322–7.
154. Tollefson MK, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Boorjian S a. The impact of clinical stage on prostate cancer survival following radical prostatectomy. *J Urol [Internet]. Elsevier Inc.;* 2013;189(5):1707–12.
155. Reese AC, Cooperberg MR, Carroll PR. Minimal impact of clinical stage on prostate cancer prognosis among contemporary patients with clinically localized disease. *J Urol.* 2010;184(1):114–9.
156. Walz J, Chun FKH, Klein E a., Reuther A, Saad F, Graefen M, et al. Nomogram Predicting the Probability of Early Recurrence After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *J Urol [Internet]. American Urological Association;* 2009;181(2):601–8.

157. Walz J, Joniau S, Chun FK, Isbarn H, Jeldres C, Yossepowitch O, et al. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2011;107(5):765–70.
158. Pierorazio PM, Guzzo TJ, Han M, Bivalacqua TJ, Epstein JI, Schaeffer EM, et al. Long-term survival after radical prostatectomy for men with high gleason sum in pathologic specimen. *Urology [Internet]. Elsevier Inc.;* 2010;76(3):715–21.
159. Greene KL, Elkin EP, Karapetian A, Duchane J, Carroll PR, Kane CJ. Prostate biopsy tumor extent but not location predicts recurrence after radical prostatectomy: Results from CaPSURE. *J Urol.* 2006;175(1):125–9.
160. Alkhateeb S, Alibhai S, Fleshner N, Finelli A, Jewett M, Zlotta A, et al. Impact of positive surgical margins after radical prostatectomy differs by disease risk group. *J Urol [Internet]. Elsevier Inc.;* 2010;183(1):145–50.
161. Vickers A, Bianco F, Cronin A, Eastham J, Klein E, Kattan M, et al. The Learning Curve for Surgical Margins After Open Radical Prostatectomy: Implications for Margin Status as an Oncological End Point. *J Urol.* 2010;183(4):1360–5.
162. Shikanov S, Song J, Royce C, Al-Ahmadie H, Zorn K, Steinberg G, et al. Length of Positive Surgical Margin After Radical Prostatectomy as a Predictor of Biochemical Recurrence. *J Urol.* 2009;182(1):139–44.
163. Ji J, Yuan H, Wang L, Hou J. Is the impact of the extent of lymphadenectomy in radical prostatectomy related to the disease risk? A single center prospective study. *Journal of Surgical Research.* 2012. p. 779–84.
164. Ji J, Yuan H, Wang L M et al. Retraction: “Is the impact of the extent of lymphadenectomy in radical prostatectomy related to the disease risk? A single center prospective study.” *J Surg Res.* 2012;178:779–84.
165. Schiavina R, Manferrari F, Garofalo M, Bertaccini A, Vagnoni V, Guidi M, et al. The extent of pelvic lymph node dissection correlates with the biochemical recurrence rate in patients with intermediate- and high-risk prostate cancer. *BJU Int.* 2011;108(8):1262–8.
166. Masterson TA, Bianco FJ, Vickers AJ, Diblasio CJ, Fearn PA, Rabbani F, et al. The association between total and positive lymph node counts, and disease progression in clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2006;175(4):1320–4.
167. Berglund RK, Sadetsky N, DuChane J, Carroll PR, Klein EA. Limited pelvic lymph node dissection at the time of radical prostatectomy does not affect 5-year failure rates for low, intermediate and high risk prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol [Internet].* 2007;177(2):526–9.
168. Bastian PJ, Boorjian S a., Bossi A, Briganti A, Heidenreich A, Freedland SJ, et al. High-risk prostate cancer: From definition to contemporary management. *Eur Urol.* 2012;61:1096–106.

169. Chalfi HJ, Dinizo M, Trock BJ, Feng Z, Partin AW, Walsh PC, et al. prostate-cancer-specific mortality. 2012;1684–9.
170. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing : 15-year outcome. 2005;0–5.
171. Corcoran NM, Hovens CM, Metcalfe C, Hong MKH, Pedersen J, Casey RG, et al. Positive surgical margins are a risk factor for significant biochemical recurrence only in intermediate-risk disease. BJU Int. 2012;110:821–7.
172. Abdollah F, Gandaglia G, Suardi N, Capitanio U, Salonia A, Nini A, et al. More Extensive Pelvic Lymph Node Dissection Improves Survival in Patients with Node-positive Prostate Cancer. Eur Urol [Internet]. European Association of Urology; 2015;67(2):212–9.
173. Bachmann A, Rieken M. Forgive Them for They Know What Not They Do ! The Importance of the Extent of Pelvic Lymph Node Dissection at Radical Prostatectomy. Eur Urol [Internet]. European Association of Urology; 2014;66(4):644–5.
174. Boorjian S a, Thompson RH, Siddiqui S, Bagniewski S, Bergstralh EJ, Karnes RJ, et al. Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. J Urol. 2007;178(September):864–70; discussion 870–1.