

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



Universidad de Alcalá

VARIABLES PREDICTORAS PREOPERATORIAS, DE LA PIEZA  
DE PROSTATECTOMÍA RADICAL Y POSTOPERATORIAS DE  
RECIDIVA BIOQUÍMICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE  
PRÓSTATA SOMETIDOS A PROSTATECTOMÍA RADICAL

TESIS DOCTORAL

Angeles Sanchís Bonet

2013

*Hay hombres que luchan un día y son buenos.*

*Hay otros que luchan un año y son mejores.*

*Hay quienes luchan muchos años, y son muy buenos.*

*Pero hay los que luchan toda la vida, esos son los imprescindibles.*

**Bertolt Brecht**

A mis padres por concederme la libertad para escoger.

A Juan por mostrarme el camino a seguir.

#### Agradecimientos:

Al Dr. Ignacio Arribas. Sin su tiempo, su constancia, sus conocimientos, su pragmatismo, su genialidad y su buen humor este trabajo no vería la luz. Gracias por enseñarme que una palabra bien elegida puede economizar no sólo cien palabras sino cien pensamientos aunque las palabras hayan de expresar con fidelidad nuestro pensamiento.

Al Dr. Juan Carlos Tamayo. Por su apoyo incondicional en estos últimos meses aun sin conocer el resultado final de este trabajo.

Al Profesor Sánchez Chapado. Por permitir que la experiencia de esta institución sea objeto de este trabajo.

A la Dra. Gema Vaquero, a la Dra. Gema Duque y al Dr. Fernando Cabrera como personas y médicos. Gracias por estar y por escucharme siempre.

Al Profesor Oscar Leiva. Por su empeño en que todos y cada uno de sus residentes aprendiéramos a su lado.

Al Dr. Carlos Caramelo<sup>†</sup>. Por su visión única de la Medicina, por su dedicación a la ciencia, a la formación de residentes y a los enfermos renales. Sus enseñanzas me han llevado hasta aquí.

A la Fundación de Investigación del Hospital Universitario Príncipe de Asturias por promocionar y facilitar la actividad científica.

## ACRÓNIMOS

---

**ARNm:** Ácido ribonucleico mensajero

**CAG:** Trinucleótido citosina, adenina y guanina

**E2:** Estradiol

**EEC:** Enfermedad extracapsular

**EOC:** Enfermedad organoconfinada

**FA:** Fosfatasa alcalina

**FAc:** Fosfatasa ácida

**FR:** Factor de riesgo

**GP:** Grupo pronóstico

**HR:** Hazard ratio

**IC:** Intervalo de confianza

**IGF-1:** Factor de crecimiento del receptor insulínico 1

**ILV:** Invasión linfovascular

**IPN:** Infiltración perineural

**M:** Metástasis

**MQ:** Margen quirúrgico

**n:** Tamaño muestral

**N:** Estadiaje ganglionar

**OR:** Odds ratio

**PCA3:** Gen del cáncer de próstata 3

**PR:** Prostatectomía radical

**PSA:** Antígeno prostático específico

**PSAd:** Antígeno prostático específico al diagnóstico

**PSAtl/PSAt:** Cociente PSA libre /PSA total

**RA:** Receptor androgénico

**RB:** Recidiva bioquímica

**RMN:** Resonancia nuclear magnética

**RR:** Riesgo relativo

**T:** Estadiaje local del tumor

**TAC:** Tomografía axial computerizada

## ÍNDICE

---

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>1. Incidencia y mortalidad</b> .....	2
<b>2. Histología de la glándula prostática</b> .....	6
2.1 Tipos de células prostáticas	
2.1.1 Células epiteliales	
2.1.2 Estroma y matriz celular	
<b>3. Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de próstata</b> .....	8
3.1 Edad	
3.2 Raza	
3.3 Herencia	
<b>4. Otros factores de riesgo</b> .....	12
<b>5. Diagnóstico</b> .....	17
<b>6. Screening mediante detección de Antígeno Prostático Específico (PSA)</b> .....	22
<b>7. Estadiaje clínico</b> .....	24
<b>8. Estadiaje patológico</b> .....	26
<b>9. Grupos pronósticos</b> .....	27
<b>10. Opciones de tratamiento del cáncer de próstata</b> .....	28
<b>11. Recidiva bioquímica tras prostatectomía radical</b> .....	29
11.1 Concepto de recidiva bioquímica	
11.2 Recaída local o sistémica	
11.3 Factores pronósticos de recidiva bioquímica	
11.3.1 Preoperatorios clínicos	
11.3.2 Anatomopatológicos	
11.4 Tratamiento de la recidiva bioquímica	
11.4.1 Radioterapia del lecho	
11.4.2 Hormonoterapia	
11.4.3 Hormonoterapia después de prostatectomía radical combinada con radioterapia y/o quimioterapia	
11.4.4 Observación	
<b>HIPÓTESIS</b> .....	42

<b>OBJETIVOS</b> .....	44
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	46
<b>1. Diseño del estudio</b> .....	47
1.1 Tipo de diseño	
1.2 Selección de la muestra	
1.3 Tamaño muestral	
1.4 Criterios de inclusión	
1.5 Criterios de exclusión	
1.6 Técnica quirúrgica	
1.7 Procesamiento anatomopatológico de la muestra de biopsia de próstata	
1.8 Procesamiento anatomopatológico de la pieza de prostatectomía radical	
<b>2. Análisis estadístico</b> .....	56
2.1 Variables	
2.1.1 Cuantitativas	
2.1.2 Cualitativas dicotómicas	
2.1.3 Cualitativas policotómicas	
2.1.4 Transformación de variables	
2.2 Estadística descriptiva de las variables a estudio	
2.3 Distribución y análisis de las variables. Asociación de variables	
2.3.1 Variables cuantitativas	
2.3.2 Variables cualitativas	
2.4 Estudio del grado de concordancia	
2.5 Estudio de las variables predictoras pronósticas de recidiva bioquímica, mortalidad por cáncer de próstata y mortalidad por cualquier causa	
2.5.1 Análisis univariado mediante Regresión logística	
2.5.2 Análisis multivariado mediante Regresión logística	
2.5.3 Regresión de Cox	
2.6 Análisis de supervivencia	
2.7 Precisión de las mediciones	

<b>RESULTADOS</b> .....	63
<b>1. Estudio descriptivo de la cohorte</b> .....	64
<b>2. Perfil oncológico de los pacientes sometidos a prostatectomía radical en función de su edad al diagnóstico</b> .....	68
<b>3. PSA al diagnóstico, estadiaje clínico y Grado de Gleason de la biopsia como predictores del estadiaje de la pieza, el Grado de Gleason de la pieza y los márgenes quirúrgicos</b> .....	69
3.1 Asociación entre el PSA al diagnóstico, estadiaje clínico al diagnóstico y Grado de Gleason de la biopsia con el estadiaje de la pieza. Análisis univariado	
3.2 Asociación entre el PSA al diagnóstico, estadiaje clínico al diagnóstico y Grado de Gleason de la biopsia con el Grado de Gleason de la pieza. Análisis univariado	
3.3 Asociación entre el PSA al diagnóstico, estadiaje clínico al diagnóstico y Grado de Gleason de la biopsia con los márgenes quirúrgicos. Análisis univariado	
3.4 Análisis multivariado para la variable estadiaje de la pieza	
3.5 Análisis multivariado para la variable Grado de Gleason de la pieza	
3.6 Análisis multivariado para la variable margen quirúrgico positivo	
3.7 Nomograma predictor de estadiaje de la pieza $\geq$ T3a o de extensión extracapsular	
<b>4. Diferencias en el perfil oncológico y en los resultados de la prostatectomía radical a lo largo del tiempo</b> .....	77
4.1 Análisis de variables preoperatorias en los distintos periodos	
4.2 Análisis de las variables anatomopatológicas en la pieza de prostatectomía radical en los distintos periodos	
4.3 Análisis de las variables postoperatorias en los distintos periodos	
<b>5. Asociación entre la presencia de infiltración perineural, y las variables preoperatorias, de la pieza de prostatectomía radical y postoperatorias de interés</b> .....	83
5.1 Asociación entre IPN y las variables preoperatorias	
5.2 Asociación entre IPN y las variables anatomopatológicas de la pieza de prostatectomía radical	
5.3 Asociación entre IPN y las variables postoperatorias	
<b>6. Asociación entre la presencia de invasión linfovascular, y las variables preoperatorias, de la pieza de prostatectomía radical y postoperatorias de interés</b> .....	85
6.1 Asociación entre ILV y las variables preoperatorias	
6.2 Asociación entre ILV y las variables anatomopatológicas de la pieza de prostatectomía radical	
6.3 Asociación entre ILV y las variables postoperatorias	

<b>7. Perfil oncológico de los pacientes en función del Grado de Gleason de la pieza de prostatectomía radical (&lt; 8 frente a ≥ 8). Relación con los valores de PSA al diagnóstico</b> .....	87
7.1 Asociación del Grado de Gleason de la pieza con las variables anatomopatológicas de interés de la pieza de prostatectomía radical	
7.2 Asociación del Grado de Gleason de la pieza con las variables postoperatorias de interés	
7.3 Asociación entre los distintos valores de PSA al diagnóstico en pacientes con Grado de Gleason de la pieza ≥ 8 y las variables de interés	
7.3.1 PSA postoperatorio	
7.3.2 PSA a los 6 meses	
7.3.3 Variables anatomopatológicas de la pieza de prostatectomía radical	
7.3.4 Asociación entre el PSA al diagnóstico en función de los tres grupos de PSA establecidos y las variables postoperatorias cualitativas	
7.3.5 Asociación entre el PSA al diagnóstico en función de los tres grupos de PSA establecidos y las variables postoperatorias cuantitativas	
<b>8. Diferencias en el perfil de recidiva bioquímica entre los pacientes con enfermedad organoconfinada y márgenes quirúrgicos positivos y los pacientes con enfermedad extracapsular</b> .....	101
8.1 Definición de los grupos a estudio	
8.2 Asociación de cada uno de los grupos con las variables preoperatorias	
8.3 Asociación de cada uno de los grupos con las características anatomopatológicas de la pieza de prostatectomía radical	
8.4 Asociación de cada uno de los grupos con las variables postoperatorias	
<b>9. Características del grupo de alto riesgo para recidiva bioquímica</b> .....	110
9.1 Asociación de los grupos de alto riesgo con las variables preoperatorias	
9.2 Asociación de los grupos de alto riesgo con las variables anatomopatológicas de la pieza de prostatectomía radical	
9.3 Asociación de los grupos de alto riesgo con las variables postoperatorias	
9.4 Asociación entre cada uno de los subgrupos de alto riesgo con el número de factores de riesgo	
9.5 Asociación de cada uno de los subgrupos de alto riesgo con las características anatomopatológicas de la pieza de prostatectomía radical	
9.6 Asociación de cada uno de los subgrupos de alto riesgo con las variables postoperatorias	

9.7 Asociación de cada uno de los subgrupos de alto riesgo con las variables cuantitativas preoperatorias, de la pieza de prostatectomía radical y postoperatorias	
<b>10. Tasa de concordancia entre el Grado de Gleason de la biopsia y el Grado de Gleason de la pieza</b> .....	120
<b>11. Estudio pronóstico de recidiva bioquímica</b> .....	120
11.1 Estudio univariado mediante curvas de supervivencia	
11.2 Estudio univariado mediante Regresión de Cox	
11.3 Estudio multivariado mediante Regresión de Cox	
<b>12. Estudio pronóstico para la mortalidad por cáncer de próstata</b> .....	127
<b>13. Estudio pronóstico para la mortalidad por todas las causas</b> .....	127
<b>14. Estudio pronóstico de recidiva bioquímica en función del subgrupo combinación del estadiaje de la pieza y de los márgenes quirúrgicos</b> .....	128
14.1 Estudio univariado mediante Regresión de Cox	
14.2 Estudio multivariado mediante Regresión de Cox	
<b>15. Estudio pronóstico de recidiva bioquímica, mortalidad por cáncer de próstata y mortalidad por cualquier causa en los tres subgrupos del grupo de alto riesgo</b> .....	130
15.1 Estudio univariado para recidiva bioquímica, mortalidad por cáncer de próstata y mortalidad por cualquier causa	
15.2 Estudio multivariado para recidiva bioquímica, mortalidad por cáncer de próstata y mortalidad por cualquier causa en los tres subgrupos del grupo de alto riesgo	
<b>DISCUSIÓN</b> .....	133
<b>1. Descripción y variación de las características de los pacientes sometidos a prostatectomía radical a lo largo del tiempo</b> .....	135
<b>2. Variables preoperatorias como predictoras de los hallazgos en la pieza de prostatectomía radical</b> .....	140
<b>3. Relación entre la presencia de infiltración perineural y las variables preoperatorias, de la pieza de prostatectomía radical y postoperatorias</b> .....	141
<b>4. Relación entre la presencia de invasión linfocelular y las variables preoperatorias, de la pieza de prostatectomía radical y postoperatorias</b> .....	143
<b>5. Perfil oncológico de los pacientes en función del Grado de Gleason de la pieza (&lt;8 frente a ≥ 8). Relación con los valores de PSA al diagnóstico</b> .....	144

<b>6. Importancia de los márgenes quirúrgicos en la enfermedad organoconfinada y en la enfermedad extracapsular .....</b>	<b>147</b>
<b>7. Características de los pacientes pertenecientes al grupo de alto riesgo .....</b>	<b>151</b>
<b>8. Estudio pronóstico de recidiva bioquímica mediante curvas de Kaplan-Meier .....</b>	<b>154</b>
<b>9. Estudio pronóstico de recidiva bioquímica.....</b>	<b>159</b>
<b>10. Estudio pronóstico de recidiva bioquímica en función de la combinación del estadiaje de la pieza y de los márgenes quirúrgicos .....</b>	<b>163</b>
<b>11. Estudio pronóstico de recidiva bioquímica, mortalidad por cáncer de próstata y mortalidad por cualquier causa en los tres subgrupos del grupo de alto riesgo .....</b>	<b>164</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>166</b>
<b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>168</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>170</b>

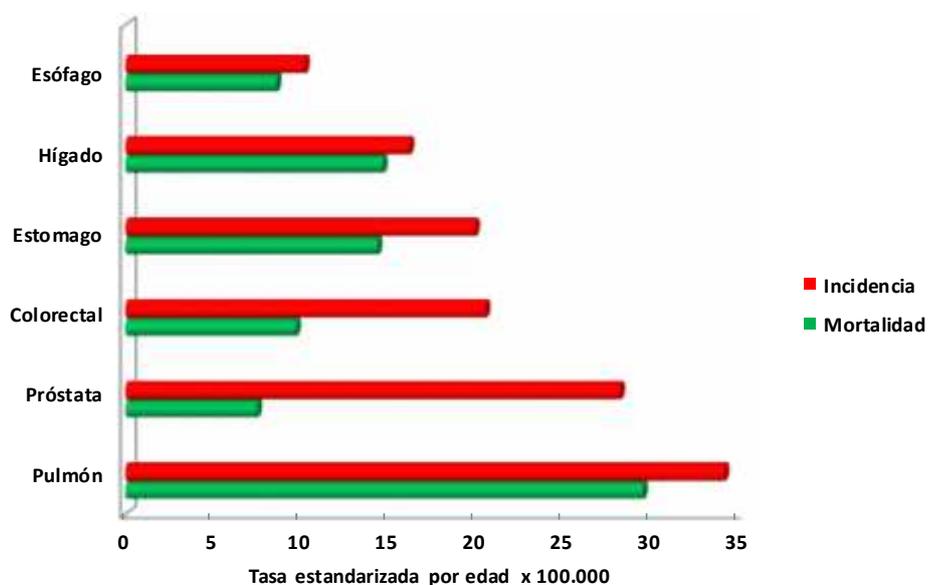
## INTRODUCCIÓN

---

## 1. INCIDENCIA Y MORTALIDAD

Según la base de datos de GLOBOCAN<sup>1</sup>, en el año 2008 se diagnosticaron en el mundo 6.617.844 nuevos casos de cáncer en varones, de los cuales 899.102 correspondían a cánceres de próstata. Asimismo fallecieron por cáncer 4.219.626 pacientes, de los cuales 258.133 lo hicieron por cáncer de próstata. La tasa estandarizada por edad x 100.000 varones para nuevos casos de cáncer de próstata fue de 27,9 y para nuevos fallecimientos por cáncer de próstata de 7,4. **(Figura 1)**

**Figura 1. Incidencia y mortalidad por cáncer en varones a nivel mundial en el año 2008**



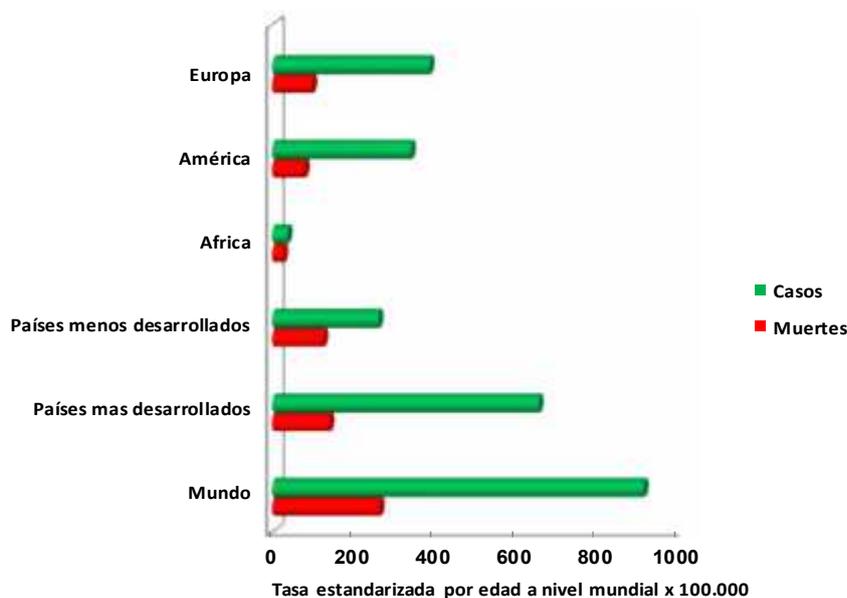
Casi tres cuartas partes de los nuevos casos registrados de cáncer de próstata en 2008 se producen en los países desarrollados (644.000). **(Figura 2)**

Las tasas de incidencia más altas se dan en Australia y Nueva Zelanda (104,2 x 100.000 varones), el Oeste y el Norte de Europa y el Norte de América, países en los cuales la determinación del Antígeno Prostático Específico (PSA) y la realización de biopsias prostáticas se ha generalizado.

Las tasas de incidencia estandarizadas por edad más bajas se dan en los países del Sur y Centro de Asia ( $4,1 \times 1000.000$ ).

Con unas 258.000 muertes en 2008, el cáncer de próstata es la sexta causa de muerte entre varones (6,1% del total). Como la determinación de PSA tiene mayor efecto sobre la incidencia que sobre la mortalidad, hay menos variación en las tasas de mortalidad en todo el mundo (10 veces) que la observada para la incidencia (25 veces), y el número de muertes por cáncer de próstata es casi el mismo en países desarrollados que en países en vía de desarrollo. Las tasas de mortalidad son generalmente altas en las poblaciones de raza negra (Caribe  $26,3 \times 100.000$  y África Subsahariana  $18 \times 100.000$ ), muy bajas en Asia ( $2,5 \times 100.000$ ) e intermedias en Europa y Oceanía. (Figura 2).

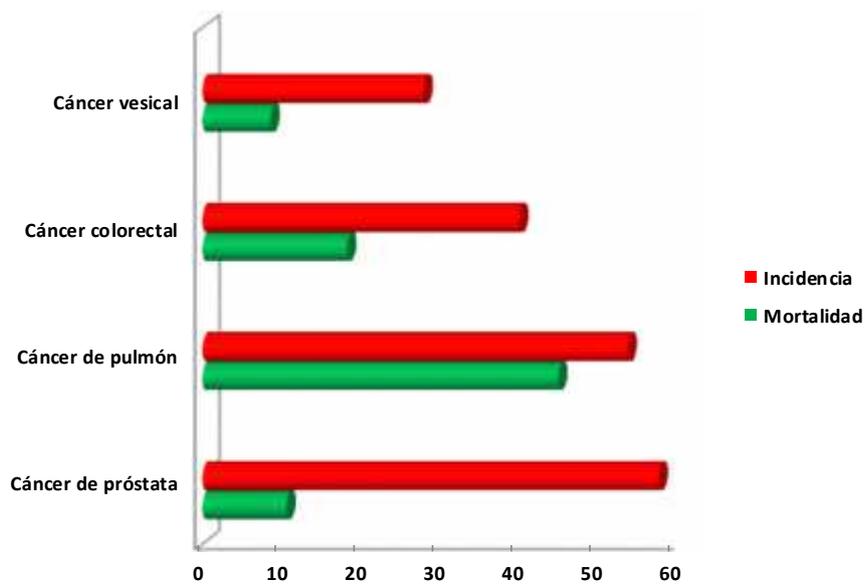
**Figura 2. Incidencia y mortalidad por cáncer de próstata a nivel mundial**



Según datos de GLOBOCAN<sup>1</sup>, en el año 2008 en España el cáncer de próstata ocupaba el primer lugar en estimación de tasa estandarizada de incidencia x edad x 100.000 habitantes, con 25.231 diagnósticos de los 119.590 nuevos casos de cáncer estimados en España en 2008. La tasa estandarizada de mortalidad sin embargo se sitúa por detrás de la

del cáncer de pulmón y del colorectal con 6.062 muertes (10,5) frente a 17.605 (44,6) y 8.311 (18,1) respectivamente. (Figura 3).

**Figura 3. Tasa estandarizada de incidencia y mortalidad en España para distintos cánceres**

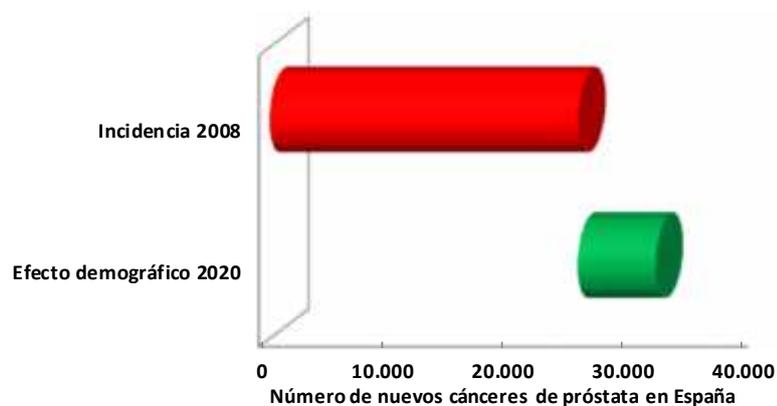


Según estimaciones de GLOBOCAN<sup>1</sup>, el crecimiento de nuevos diagnósticos de cáncer de próstata en España de 2008 a 2020 será de 6.335, de modo que como puede observarse en la **tabla 1** se pasará de 25.231 nuevos diagnósticos de cáncer de próstata a 31.566, lo que supone un 25% más de nuevos diagnósticos. El efecto demográfico puede verse en la **figura 4**.

**Tabla 1. Estimación de nuevos diagnósticos de cáncer de próstata en España de 2008 a 2020**

	Nuevos diagnósticos (n) 2008	Nuevos diagnósticos (n) 2020
< 65 años	4.188	5.581
≥ 65 años	21.043	25.977
<b>Total</b>	<b>25.231</b>	<b>31.566</b>

**Figura 4. Número de nuevos cánceres de próstata en España estimados para el año 2020 (todas las edades). Efecto demográfico**

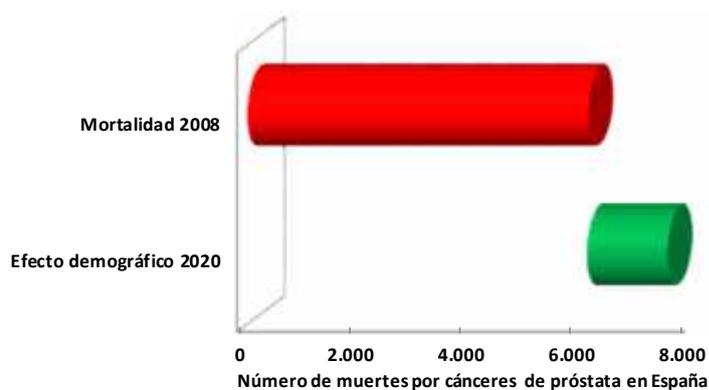


Según estimaciones de GLOBOCAN<sup>1</sup>, el crecimiento de muertes por cáncer de próstata en España de 2008 a 2020 será de 1.416, de modo que como puede observarse en la **tabla 2** se pasará de 6.062 muertes por cáncer de próstata a 7.478, lo que supone un 27% más de nuevas muertes. El efecto demográfico puede verse en la **figura 5**.

**Tabla 2. Estimación de muertes por cáncer de próstata en España de 2008 a 2020**

	Muertes (n) 2008	Muertes (n) 2020
< 65 años	317	422
≥ 65 años	5.745	7.056
<b>Total</b>	<b>6.062</b>	<b>7.478</b>

**Figura 5. Número de muertes por cáncer de próstata en España estimados para el año 2020 (todas las edades). Efecto demográfico**



## 2. HISTOLOGÍA DE LA GLÁNDULA PROSTÁTICA

La glándula prostática se forma a partir de 5 brotes epiteliales que emergen de la cara posterior del seno urogenital y que luego invaden el mesénquima durante el tercer mes del desarrollo embrionario. Su crecimiento posterior depende de la dihidrotestosterona y en menor medida de la testosterona<sup>2</sup>. Hacia el cuarto mes del desarrollo embrionario la próstata se encuentra ya bien diferenciada.

Los brotes superiores forman la zona interna de la próstata (de origen mesodérmico) mientras que los brotes internos forman la zona externa de la próstata (de origen endodérmico)<sup>3</sup>. La importancia de estos hechos determina el crecimiento de la hiperplasia benigna de próstata en la zona interna de la próstata y el crecimiento inicial del cáncer de próstata en la zona externa.

La próstata forma acinos y conductos colectores a través de ramificaciones dentro de la uretra durante el desarrollo<sup>4</sup>. Al nacer, la mayoría de los acinos prostáticos están revestidos de epitelio.

Con el fin de completar la impronta hormonal de la próstata, al nacimiento se requieren valores picos de testosterona y estrógenos<sup>2</sup>.

## 2.1. Tipos de células prostáticas

### 2.1.1. Células epiteliales

El epitelio prostático humano se compone de cuatro tipos principales de células:

- **Células epiteliales secretoras**

Aparecen como hileras de células apoyadas unas al lado de otras e interconectadas mediante moléculas de adhesión. En el espacio intermedio entre estas células epiteliales secretoras se encuentran dos clases importantes de células: células neuroendocrinas y células amplificadoras transitorias. Poseen diferenciaciones terminales y un bajo índice de proliferación. Contienen gran cantidad de gránulos secretores y enzimas<sup>5</sup>. Forman un anillo alrededor del acino, hacia el que proyectan las secreciones que son drenadas a los conductos uretrales. Se tiñen intensamente con antígeno prostático específico (PSA), fosfatasa ácida (FAC), receptor de andrógenos (RA), leucoaminopeptidasa y lipooxigenasa<sup>6</sup>.

- **Células neuroendocrinas**

Son células híbridas intraglandulares e intraductales que residen en el epitelio secretor. Hay dos tipos de células neuroendocrinas: las primeras son abiertas y poseen microvellosidades especializadas que sobresalen hacia el interior de la luz; las segundas están cerradas por largas prolongaciones similares a dendritas<sup>7</sup>. Su función es regular la actividad secretora del epitelio de la próstata mediante control paracrino y autocrino (secreción de serotonina). Tienen diferenciación terminal (no proliferativa) y dan resultado negativo para la expresión de RA, PSA y Bcl – 2. Expresan cromogranina - A, enolasa específica neuronal, serotonina y sinaptofisina<sup>8</sup>.

- **Células amplificadoras transitorias**

Ubicadas en la capa basal del compartimento epitelial. Tienen carácter pluripotencial con una elevada actividad proliferativa<sup>9</sup>. Tienden a ser negativas para el RA.

- **Células basales**

Descansan sobre la membrana basal. Tienen bajo índice mitótico. Se postula que estas células son la fuente de las células madre epiteliales de la próstata, dado que son relativamente indiferenciadas, tienen bajo índice de proliferación y carecen de productos de secreción<sup>10</sup>. No se ven afectadas por la falta de andrógenos.

2.1.2. Estroma y matriz celular

El estroma no celular y el tejido conjuntivo de la próstata componen lo que se denomina la sustancia basal y la matriz extracelular. Las células epiteliales descansan sobre la membrana basal, una compleja estructura que contiene colágeno tipo IV y V, glicosaminoglicanos, polisacáridos complejos y glucolípidos. Esta capa forma una superficie de contacto con el compartimento del estroma que provee el sostén para las células epiteliales. La fijación celular de las membranas basales de las células epiteliales se realiza a través de una glucoproteína (laminina) producida por las células epiteliales y no por fibroblastos pero que se encarga de fijar la membrana basal al colágeno tipo IV, favoreciendo la adhesión celular, la proliferación, la diferenciación, el crecimiento y la migración.

En suma, el desarrollo y el mantenimiento de la anatomía zonal de la próstata tienen lugar a través de la morfogénesis celular dependiente de andrógenos y muy regulada en los procesos que incluyen la diferenciación, la proliferación y la apoptosis de las células epiteliales. Por otro lado, el recambio, la diferenciación y la proliferación epitelial también están controlados por interacciones con la matriz extracelular<sup>11</sup>.

### **3. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA**

Se han identificado tres claros factores de riesgo en el desarrollo de cáncer de próstata:

- Edad
- Raza
- Herencia

### 3.1. Edad

El cáncer de próstata pocas veces se diagnostica en hombres menores de 50 años, los cuales representan menos del 0,1% de todos los pacientes. El pico de incidencia se sitúa entre los 70 y los 74 años, y el 85 % de pacientes reciben el diagnóstico después de los 65 años<sup>12,13</sup>.

A los 85 años, el riesgo acumulado de tener un diagnóstico de cáncer de próstata varía entre el 0,5 y el 20 % en todo el mundo, a pesar de que datos procedentes de necropsias detectan lesiones microscópicas en un 30% de los hombres en la cuarta década, en el 50% en la sexta y en más del 75% en los mayores de 85 años<sup>14</sup>.

### 3.2. Raza

La frecuencia de cánceres detectados en las necropsias es el mismo en distintas partes del mundo. Este hallazgo contrasta con la incidencia de cáncer de próstata clínico, que difiere ampliamente en distintas partes del mundo, siendo ésta alta en Estados Unidos y Norte de Europa y baja en el Sudeste Asiático. Sin embargo si un japonés migra a los Estados Unidos el riesgo de cáncer de próstata aumenta y se aproxima al de los propios estadounidenses.

Dentro de la población estadounidense, los afroamericanos tienen las tasas, no solo de incidencia, sino también de mortalidad más altas<sup>15</sup>. Las tasas de mortalidad son dos veces superiores en los afroamericanos que en los americanos de origen europeo.

Las razones para estas diferencias no están claras. Se postuló inicialmente que unos recursos económicos menores en la población afroamericana dificultarían el acceso a los sistemas de detección precoz de la enfermedad, pero los datos procedentes del estudio BRFSS<sup>16</sup> (Behavioral Risk Factor Surveillance System) reflejan que, en los últimos años la población afroamericana tiene al menos la misma probabilidad de ser testada para cáncer de próstata que la euroamericana (59,6% frente a 55,5% respectivamente).

Datos procedentes de los registros de biopsias y prostatectomía radical estadounidenses revelan que por debajo de los 70 años la población afroamericana presenta volúmenes tumorales mayores y Grados de Gleason más altos, lo que indirectamente orienta a que el tumor crece más rápido y de forma más agresiva en la población afroamericana<sup>17</sup>.

La presencia de una variante genética (mutación alélica) del complejo proteico de la citocromo P450-3-A4 (CYP3A4) encargada de la conversión de la testosterona en metabolitos menos activos, conduce a su inactivación. Los pacientes con esta mutación presentan cánceres de próstata más agresivos; y en un estudio de Bangsi y colaboradores<sup>18</sup> se demostró la presencia de un mayor número de copias del alelo mutado en la población afroamericana en un 85% frente a un 8 % en la población euroamericana.

### 3.3. Herencia

Hay evidencia epidemiológica importante de que el cáncer de próstata tiene tanto un componente familiar como genético.

El riesgo relativo aumenta según el número de miembros de la familia con enfermedad, su grado de parentesco y la edad en la que enfermaron.

Los primeros informes de agrupamiento familiar fueron publicados a mediados del siglo XX y sugerían que el riesgo de desarrollar un cáncer de próstata era mayor en quienes tenían un familiar de primer grado afectado.

Los estudios realizados en gemelos por Ahlbom<sup>19</sup> también han puesto de manifiesto un componente genético, con tasas de concordancia más altas en gemelos homocigotos.

Un pequeño porcentaje de individuos (9%) tiene un cáncer de próstata hereditario. Este viene definido por la presencia de tres o más miembros de la familia afectados o al menos dos familiares que han desarrollado la enfermedad antes de los 55 años. Los pacientes con cáncer hereditario desarrollan la enfermedad 6 o 7 años antes que el resto de la población.

En la **tabla 3** se muestran los datos publicados por Bratt y colaboradores<sup>20</sup> en 2002 sobre el riesgo de cáncer de próstata en función de los antecedentes familiares.

Tabla 3. Riesgo de cáncer de próstata en función de los antecedentes familiares

Antecedentes familiares	Riesgo relativo (%)	Riesgo absoluto (%)
Ninguno	1	8
Padre o hermano	2	15
Padre o hermano afectado < 60 años	3	20
Padre y hermano	4	30
Cáncer de próstata hereditario	5	35-45

Hay evidencias de genes mayores de susceptibilidad al cáncer de próstata que se segregan en familias, y la mayoría responden a una herencia dominante.

Entre los genes de susceptibilidad, el mejor estudiado en cáncer de próstata hereditario es **HPC1**<sup>21</sup> (gen que codifica a la enzima antiviral y proapoptótica RNasa L).

Los datos epidemiológicos demuestran que HPC1 es un gen dominante autosómico raro con alta penetrancia, y si bien ello no explica muchos cánceres de próstata, existen grandes probabilidades de que un portador individual se vea afectado por la enfermedad.

**Rnasa L**, es la enzima terminal del sistema 2-5 A, una vía de degradación del RNA, que desempeña un papel importante en la mediación de los efectos biológicos de los interferones, sobre todo en respuesta a la infección viral.

Aquellos individuos con una actividad reducida de RNasa L, producto de una sustitución del nucleótido arginina por glutamina, presentan una apoptosis deficiente con acumulación de defectos genéticos y producción de cáncer.

En la **tabla 4** se muestran 8 genes de susceptibilidad al cáncer de próstata y su función<sup>22</sup>.

Tabla 4. Genes de susceptibilidad al cáncer de próstata y su función

Gen	Localización en el cromosoma	Año de identificación	Función
ELAC2 / HPC2	17p11	2001	Desconocida
RNAasa L / HPC1	1q24 – 25	2002	Apoptosis y susceptibilidad a la infección
SR – A / MSR1	8p22 – 23	2002	Inflamación y susceptibilidad a la infección
OGG1	3p26.2	2002	Reparación del daño oxidativo del DNA
CHEK2	22q12.1	2003	Señalización y control de ciclo celular
BRCA2	13q12.3	2003	Reparación de DNA
PON1	7q21.3	2003	Antioxidante
MIC1	19p13	2004	Inflamación

#### 4. OTROS FACTORES PREDISONENTES PARA CÁNCER DE PRÓSTATA

- Síndrome metabólico

El síndrome metabólico se caracteriza por la presencia de una serie de anomalías bioquímicas y condiciones clínicas, aunque no todas tienen que estar presentes en un mismo individuo. Estas anomalías bioquímicas consisten en una resistencia insulínica<sup>23</sup> que conduce a hiperglucemia con hiperinsulinemia secundaria, dislipemia con niveles disminuidos de colesterol HDL e hipertrigliceridemia. Entre las condiciones clínicas se describen la hipertensión, la obesidad central y la diabetes tipo II<sup>24</sup>.

Otros componentes del síndrome metabólico incluyen una actividad protrombótica y proinflamatoria<sup>25</sup>.

Por todas estas condiciones el síndrome metabólico es un factor de riesgo clave para el desarrollo de diabetes tipo II y de enfermedad cardiovascular, y por tanto para una elevada mortalidad<sup>26</sup>. En un estudio de Sattar<sup>27</sup> publicado en 2003, los varones con presencia de 4 o 5 de las características del síndrome metabólico tenían 3,7 veces aumentado el riesgo de enfermedad coronaria y 24,5 veces aumentado el riesgo de diabetes mellitus tipo II.

Varios estudios en el Norte de Europa y en Estados Unidos en población afroamericana han examinado la asociación entre síndrome metabólico y cáncer de próstata<sup>28-34</sup>.

En el estudio realizado en el Norte de Europa<sup>34</sup>, los varones con al menos 2 características del síndrome metabólico tenían un 23% más de probabilidad de diagnosticarse de cáncer de próstata y los que tenían al menos 3 características un 56% más, comparados todos ellos con la población sin síndrome metabólico.

Un metanálisis sobre 56 ensayos clínicos sobre obesidad y cáncer de próstata puso de manifiesto que por cada 5 kg/m<sup>2</sup> de aumento en el índice de masa corporal había un aumento en un 5% en el riesgo de padecer cáncer de próstata<sup>35</sup>.

El hipogonadismo, una condición ligada a la obesidad<sup>36</sup> (niveles altos de aromatasa, la enzima convertidora de testosterona en estradiol) y por tanto también al síndrome metabólico, se ha relacionado también con la presencia de cánceres de próstata más agresivos. En un estudio retrospectivo sobre 460 pacientes con cánceres de próstata, aquellos con niveles plasmáticos de testosterona < 3 ng/ml tenían un riesgo mayor (OR = 2,59) de tener tumores con Grado de Gleason  $\geq 7$ <sup>37</sup>.

Sin embargo en el estudio de Morote y colaboradores, no se pudo encontrar una relación entre niveles bajos de testosterona y cáncer de próstata en una muestra de 478 pacientes. Las tasas de detección de cáncer en pacientes con hipogonadismo fueron de 41% frente a un 46% en los pacientes con niveles normales de testosterona<sup>38</sup>.

- Vitamina D

El interés de la vitamina D como factor de riesgo de cáncer de próstata proviene de varias observaciones epidemiológicas<sup>39-41</sup>.

Es bien sabido que los varones que viven en latitudes nórdicas están menos expuestos a luz solar y tienen una mayor mortalidad por cáncer de próstata.

Por otro lado los afroamericanos, cuya melanina cutánea bloquea la radiación ultravioleta e inhibe la activación de la vitamina D, tienen las tasas mundiales más altas de incidencia y mortalidad.

Un estudio publicado por Ahonen<sup>41</sup> en el año 2000 y realizado en países del Norte de Europa puso de manifiesto que unos niveles disminuidos de 25-hidroxivitamina D se relacionaban con un riesgo mayor de cáncer de próstata en población más joven.

- Estrógenos

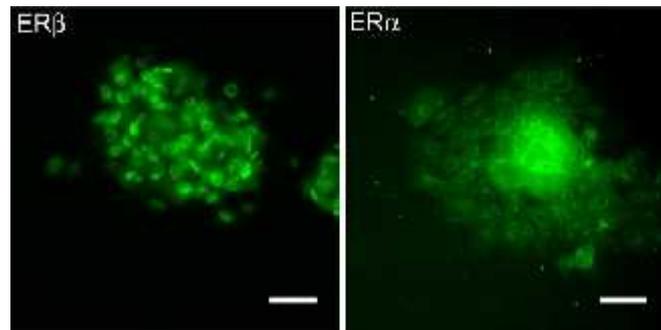
La evidencia de que los estrógenos juegan un papel importante en la producción de cáncer de próstata procede de distintos ámbitos<sup>42,43</sup>.

Por una parte la exposición a ciertos pesticidas que contienen **tiofosfato**, un inhibidor de la acetilcolinesterasa y del complejo de la citocromo P450 (CYP1A2 y CYP3A4), encargada de metabolizar el estradiol (E2), la estrona y la testosterona en el hígado, se ha relacionado con un riesgo elevado de cáncer de próstata en varones con historia familiar<sup>44</sup>.

Del **bisfenol A** (BPA), una sustancia empleada en la fabricación de plásticos, se conoce su efecto estrogénico desde 1936, y el efecto carcinogénico del mismo en cáncer de próstata se ha puesto de manifiesto tanto en modelos animales como en líneas celulares humanas<sup>45,46</sup>.

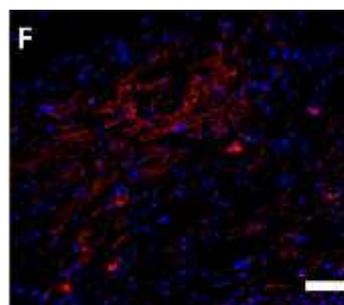
También es conocido que una elevada concentración de estradiol (E2) con respecto a testosterona en la edad avanzada, la presencia de polimorfismos genéticos del gen estrogénico y unas concentraciones elevadas de hidroxiestrona en la orina se asocian con un riesgo elevado de cáncer de próstata. Un aumento de la actividad de la aromatasa en el cáncer de próstata contribuye al desarrollo de metástasis, así como la presencia de mutaciones en el receptor estrogénico<sup>47</sup>.

Se sabe que las células progenitoras prostáticas humanas expresan niveles elevados de todos los receptores estrogénicos (ER $\alpha$ , ER $\beta$  y GPR30) (**Figura 6**).

**Figura 6. Expresión de receptores estrogénicos en células progenitoras prostáticas**

Es más, los niveles de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) son marcadamente más altos en las células progenitoras prostáticas normales que en la línea celular LNCap de cáncer de próstata hormonodependiente, y más parecidos a los de las líneas celulares de cáncer hormonorefractario (PC-3 y DU145). Estos últimos, además de esta elevada expresión de receptor estrogénico, muestran escasa cantidad de receptor de progesterona y no muestran ARNm del receptor androgénico.

Recientemente en un modelo con ratas a las que se les inyectaba células progenitoras prostáticas humanas, y que posteriormente eran expuestas a elevados niveles de estradiol, se observó que desarrollaban distintas lesiones prostáticas que incluían hiperplasia epitelial, metaplasia escamosa, cáncer de próstata y progresión de cáncer localizado a invasor. (Figura 7)<sup>48</sup>

**Figura 7. Inmunofluorescencia para PSA (en rojo) con células cancerígenas infiltrando los ductos**

- Andrógenos

Los andrógenos influyen en el desarrollo, la maduración y el mantenimiento de la próstata, y afectan tanto a la proliferación como a la diferenciación del epitelio luminal.

Una hipótesis es que la incidencia más alta de cáncer de próstata en la población afroamericana puede estar en relación con mayores concentraciones de andrógenos circulantes, como sugiere un estudio demostrativo que concluye que los afroamericanos jóvenes tienen una concentración de testosterona circulante total un 15% por encima de la de los americanos blancos y niveles más altos de metabolitos de los andrógenos que los japoneses<sup>49</sup>.

La ausencia prolongada de exposición de la próstata a los andrógenos parece proteger contra el desarrollo de cáncer, pero no se ha establecido una relación dosis–respuesta entre las concentraciones de andrógenos y el riesgo de cáncer.

Por otra parte la presencia de ciertas mutaciones en el receptor de andrógenos, como es el caso de una longitud de repetición acortada del trinucleótido citosina, adenina, guanina (CAG) en el exón 1, se asocia con un riesgo elevado de enfermedad avanzada y refractaria al tratamiento hormonal<sup>50,51</sup>.

La presencia de un polimorfismo del gen SRD5A2 que codifica la isoenzima II de la 5  $\alpha$  reductasa, el cual implica la sustitución del aminoácido treonina por alanina en el codón 49, confiere a la isoenzima una actividad 5 veces superior y se ha asociado con mal pronóstico sobre todo en hispanos y afroamericanos<sup>52</sup>.

- Factores dietéticos

La ingesta de grasas de origen animal (saturadas y omega–6) se asocia con un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de próstata. Incluso en población china que tiene un bajo riesgo de cáncer de próstata, el porcentaje de grasa en la dieta es un fuerte predictor del desarrollo de la enfermedad<sup>53-55</sup>. El mecanismo exacto de cómo la grasa induce carcinogénesis es desconocido, pero puede que influya sobre los niveles de testosterona, el stress oxidativo y el factor de crecimiento del receptor insulínico (IGF–1).<sup>56</sup>

## 5. DIAGNÓSTICO

Las principales herramientas diagnósticas del cáncer de próstata son el tacto rectal, el PSA y la ecografía transrectal con toma de biopsias. El diagnóstico definitivo depende de la confirmación del adenocarcinoma en la biopsia o en las piezas de prostatectomía radical.

- **Tacto rectal**

La mayoría de los cánceres de próstata crecen en la zona periférica y son por tanto accesibles al tacto rectal cuando el volumen es  $\geq 0,2$  ml. Aproximadamente en un 18% de pacientes, el cáncer de próstata puede detectarse solamente por un tacto rectal patológico independientemente de los niveles de PSA<sup>57</sup>. Un tacto rectal sospechoso en pacientes con un PSA  $> 2$  ng / ml tiene un valor predictivo positivo de 5–30 %. Un tacto rectal positivo es un criterio para la realización de una biopsia de próstata y predice una enfermedad más agresiva (Gleason  $\geq 8$ ).<sup>58</sup>

- **Antígeno prostático específico ( PSA )**

La detección de los niveles de PSA ha revolucionado el diagnóstico del cáncer de próstata.

El PSA es una serinproteasa producida casi exclusivamente por las células epiteliales prostáticas. Para efectos prácticos podríamos decir que es organo-específico, pero no cáncer específico<sup>59</sup>.

El nivel de PSA es mejor predictor de cáncer que los hallazgos sospechosos en el tacto rectal o en la ecografía transrectal<sup>60,61</sup>.

El dato de que muchos varones pueden tener cáncer de próstata con niveles bajos de PSA procede de un estudio de prevención americano<sup>62</sup>. En la **tabla 5** se muestra la tasa de diagnóstico de cáncer de próstata y de cáncer de próstata de alto riesgo (Gleason  $\geq 8$ ) en 2.950 varones del brazo placebo del estudio de prevención americano en función de sus niveles de PSA.

**Tabla 5. Riesgo de cáncer de próstata en relación con niveles bajos de PSA y riesgo de cáncer de próstata de alto riesgo (Gleason  $\geq$  8)**

Niveles de PSA (ng/ml)	Riesgo de cáncer de próstata (%)	Riesgo de Gleason $\geq$ 8 (%)
0 – 0,5	6,6	0,8
0,6 – 1	10	1
1,1 – 2	17	2
2,1 – 3	24	4,6
3,1 – 4	27	6,7

Algunas modificaciones en la detección del PSA pueden aumentar la especificidad del mismo en la detección precoz del cáncer de próstata: la densidad de PSA, la densidad de la zona transicional, PSA ajustado por edad y algunas formas moleculares del PSA.

- **Cociente PSA libre / PSA total (PSAI / PSAt)**

Ampliamente usado en la práctica clínica para discriminar hiperplasia prostática de cáncer de próstata.

Se usa para estratificar el riesgo de cáncer de próstata en varones con PSA 4–10 ng/ml y un tacto rectal normal.

Se sabe que los varones con cáncer de próstata tienen una fracción mayor de PSA en suero que forma complejos con los inhibidores de la proteasa (menor porcentaje de PSA total que está libre) que los pacientes sin cáncer de próstata<sup>63</sup>.

En condiciones normales, las concentraciones de PSAI varían directamente con la edad y el volumen de la próstata e indirectamente con la concentración de PSAt. Por lo tanto, el porcentaje recomendado como valor de corte de PSAI varía entre los estudios debido a las diferencias de las poblaciones a estudio.

- **Velocidad de ascenso del PSA y tiempo de duplicación de PSA**

Hay dos formas de medir el PSA a lo largo del tiempo:

- a) Velocidad de ascenso: incremento absoluto anual del PSA (ng/ml)
- b) Tiempo de duplicación de PSA: aumento exponencial de PSA a lo largo del tiempo; lo que refleja un cambio relativo.

Estos dos conceptos podrían tener un papel pronóstico en los pacientes con cáncer de próstata tratado, pero tienen un uso limitado en el diagnóstico de la enfermedad por determinadas circunstancias (volumen prostático, hiperplasia benigna de próstata, variaciones en los intervalos entre determinaciones de PSA, aceleraciones y deceleraciones en la velocidad de crecimiento de PSA y en el tiempo de duplicación)<sup>64</sup>.

- **Gen del cáncer de próstata 3 (PCA 3)**

PCA3, inicialmente conocido como DD3, se descubrió en 1999 usando un método que comparaba niveles de expresión de ARNm entre tejido benigno y maligno. En un 95% de las 56 piezas de prostatectomía radical examinadas, PCA3 estaba altamente sobreexpresado en las áreas tumorales comparado con las áreas no tumorales. Usando técnicas de expresión de ARN mediante Northern Blot, las zonas con hiperplasia prostática y las zonas normales prostáticas procedentes de los mismos pacientes no expresaban PCA3 o lo hacían en muy pequeña cantidad. Esto hace que PCA3, a diferencia del PSA sea específico de cáncer próstata<sup>65</sup>. Además, en contraste con el PSA, PCA3 no se ve afectado por el volumen prostático. PCA3 es independiente del nivel de PSA en sangre y del número de biopsias realizadas previamente

El **gen PCA3** es un segmento no codificante de ARN mensajero localizado en el cromosoma 9 (9q121-22) y por tanto no expresa proteína. Hasta el momento no se le atribuye ninguna función en el cáncer de próstata pero se sugiere que pueda actuar como un gen regulador<sup>65</sup>.

Se han usado distintas formas de medir ARNm de PCA3 después de un tacto rectal, pero todas ellas en definitiva miden simultáneamente ARNm de PCA3 y ARNm de PSA<sup>66-69</sup>.

Aunque la expresión de PSA es constante en células normales y está débilmente regulada a la baja en células tumorales de cáncer de próstata, la puntuación de PCA3, que es el cociente entre el ARNm de PCA3 y el ARNm de PSA multiplicado por 1000, se usa como

baremo de medición<sup>66</sup>. Cuanto mayor sea la puntuación de este cociente mayor es la probabilidad de que una biopsia muestre cáncer. En los pacientes con cáncer de próstata con extensión fuera de los límites de la próstata, el score de PCA3 es significativamente mayor que en los pacientes en los que el tumor no se extiende fuera de la próstata. La puntuación de PCA3 también se relaciona con el volumen tumoral, siendo mayor en los casos con tumores más grandes<sup>70</sup>. Los niveles de PCA3 son también mayores en los tumores con estadio T2 frente a los T1 y en los casos cuya suma de Gleason es  $\geq 7$  frente a  $< 7$ . Los pacientes con mayor número de cilindros afectados por cáncer en la biopsia también presentan un score de PCA3 superior. Resumiendo, cuanto más agresivo es el tumor, más elevada será la puntuación de PCA3.

Hasta la aprobación del test de 3ª generación (ProgenSA)<sup>68</sup> en 2006, se habían realizado varios estudios con este marcador para confirmar o rechazar la indicación de una biopsia prostática y para predecir la agresividad del tumor en la biopsia. Desde la publicación de los datos con el primer test de medición hasta la del tercer test de medición, la correlación de los niveles de PCA3 con los hallazgos de la biopsia ha mejorado sustancialmente<sup>66-69</sup>.

Todos los estudios realizados están basados en la idea de que las células prostáticas se vierten en la orina obtenida después de un masaje prostático. Para ello se recogen los primeros 20-30 ml de orina emitidos tras la realización de un masaje prostático (3 compresiones en cada lóbulo prostático). Se separan 2 ml de la orina emitida tras el masaje y se colocan en un tubo que contiene inhibidores de las ribonucleasas, ya que en caso contrario el ARN sería destruido en unos 20 minutos.

Las Guías de la Asociación Europea de Urología en su última actualización en 2012 consideran su uso todavía como experimental, aunque cada vez hay más evidencia del papel que tiene en la indicación o no de biopsias en pacientes con PSA elevado<sup>71</sup>.

- **Ecografía transrectal y toma de biopsias**

### Aspectos generales

Por el momento la indicación para realizar una biopsia prostática sigue siendo la presencia de unos niveles elevados de PSA y / o un tacto rectal sospechoso<sup>72</sup>.

Otros factores a tener en cuenta son la edad biológica del paciente, las posibles comorbilidades y por supuesto debería tenerse en cuenta las consecuencias terapéuticas.

La primera cifra elevada de PSA no debería implicar una biopsia inmediata, si no que debería repetirse la analítica a las pocas semanas bajo unas condiciones estandarizadas (ausencia de eyaculación, de manipulación de la vía urinaria e infección de la vía urinaria)<sup>73</sup>.

En la actualidad el método más adecuado para realizar una biopsia es guiada mediante ecografía utilizando el abordaje transrectal.

### Repetición de la biopsia

Indicaciones<sup>74</sup>:

- a) Tacto rectal sospechoso
- b) PSA persistentemente elevado o en aumento.
- c) Proliferación acinar atípica
- d) Neoplasia intraepitelial múltiple difusa

### Biopsias por saturación

La incidencia de cáncer de próstata detectado por biopsia repetida por saturación (> 20 cilindros) se encuentra entre 30–43% y depende del número de cilindros<sup>75</sup>.

### Sitio de biopsia y número de cilindros

En una biopsia de próstata estándar, el lugar idóneo de biopsia es tan posterior y lateral como sea posible en la zona periférica<sup>76</sup>.

Si además se encuentran zonas sospechosas en la ecografía, éstas deberían someterse a biopsia también<sup>76</sup>.

Las biopsias por sextantes no se consideran en la actualidad adecuadas. Para una glándula de 30 – 40 cm<sup>3</sup>, al menos se deberían obtener 8 cilindros atendiendo al nomograma de Viena<sup>77</sup>.

### Biopsia de vesículas seminales

Las indicaciones para la biopsia de las vesículas seminales no están bien definidas. Con niveles de PSA > 15-20 ng/ml, el riesgo de afectación de las vesículas se encuentra entre 20–25%, pero la biopsia de las vesículas es útil si el resultado en la biopsia va a tener impacto en el tratamiento<sup>78</sup>.

### Biopsia de la zona transicional.

En las biopsias estándares, su realización sobre la zona transicional tiene poco rendimiento, y debería rescindirse a las rebiopsias<sup>79</sup>.

## **6. SCREENING MEDIANTE DETECCIÓN DE ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA)**

En 2009, se publicaron los resultados de dos ensayos prospectivos y randomizados sobre la influencia de la detección precoz de cáncer de próstata mediante la determinación de PSA en la mortalidad por cáncer de próstata. Por tanto el objetivo principal de ambos estudios fue la mortalidad por cáncer de próstata<sup>80,81</sup>.

El estudio americano **PLCO** (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian)<sup>80</sup> randomizó a 76.693 varones en 10 centros de los Estados Unidos a recibir un seguimiento anual mediante PSA y tacto rectal o a cuidados normales (grupo control). Después de 7 años de seguimiento la incidencia de cáncer de próstata x 10.000 personas x año fue de 116 (2.820 cánceres) en el grupo sometido a screening y de 95 (2.322 cánceres) en el grupo control sometidos a cuidados normales. La incidencia de muertes x 10.000 personas x año fue de 2,0 (50 muertes) en el grupo sometido a screening y de 1.7 (44 muertes) en el grupo control. Los datos a 10 años fueron consistentes con los resultados a 7 años<sup>80</sup>. La conclusión del estudio fue que la tasa de mortalidad por cáncer de próstata era muy baja y no difería significativamente entre los grupos a estudio. Los resultados a 13 años de seguimiento<sup>82</sup> muestran un aumento en la incidencia de detección de cáncer de próstata en el grupo sometido a screening (RR: 1,1; IC 95% (1,07–1,17)) pero la diferencia en cuanto a mortalidad es muy pequeña (RR: 1,09; IC 95% (0,87–1,36)).

Un dato relevante del estudio es la elevada contaminación en el grupo control que hizo aumentar la realización de PSA en sus miembros de un 40 a un 52 %.

El estudio europeo **ERSPC** (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer)<sup>81</sup> incluyó a 162.243 varones de 7 países entre 55 y 69 años. Los pacientes se randomizaron en dos grupos; a uno se les ofreció la realización de un PSA cada 4 años y al otro se le incluyó como grupo control. Con una mediana de seguimiento de 9 años la incidencia acumulada de cáncer de próstata fue del 8,2% en el grupo sometido a screening y del 4,8% en el grupo control. La tasa de mortalidad fue de 0,8 en el grupo sometido a screening comparado con

el grupo control. La diferencia en riesgo absoluto fue de 0,71 muertes por cada 1.000 varones; lo cual quiere decir que se necesitaría someter a screening a 1.410 varones y tendrían que tratarse adicionalmente 48 pacientes con cáncer de próstata para prevenir una muerte por dicha enfermedad. Los investigadores de este estudio concluyeron que el screening mediante PSA reduce la tasa de mortalidad por cáncer de próstata en un 20%, pero que se asocia a un alto riesgo de sobrediagnóstico. Los datos publicados a 11 años de seguimiento de este estudio corroboran los datos a 9 años, de forma que a los 11 años se necesitaría someter a screening a 1.055 varones y tendrían que tratarse adicionalmente 37 pacientes con cáncer de próstata para prevenir una muerte por dicha enfermedad<sup>83</sup>.

Un metaanálisis publicado en 2011 sobre 5 estudios de screening (ERSPC, Norrköping, PLCO, Québec y Stockholm), para los cuales el objetivo primario era la mortalidad por cáncer de próstata, concluyó que el screening no disminuye significativamente la mortalidad por cáncer, ni siquiera en el análisis por intención de tratamiento, y se asocia sin embargo a un elevado sobrediagnóstico<sup>84</sup>.

Quizás la única excepción fue el ERSPC, que en el análisis por subgrupos encontró un beneficio en el screening de la población entre 55 y 69 años, de modo que en esa población se necesitaba someter a screening a 1.410 varones y tratar adicionalmente a 48 para prevenir una muerte por cáncer de próstata en los 10 años siguientes al diagnóstico.

En general se puede establecer que aquellos pacientes que expresan un interés en el screening en cáncer de próstata, incluyendo también a los pacientes con historia familiar o raza africana deben conocer la ausencia de beneficio hasta al menos a 10–13 años y los posibles efectos secundarios de la toma de decisiones. Los pacientes con una esperanza de vida < 10–15 años deberían saber la ausencia de beneficio del programa de screening en ellos, dado que los programas de screening aumentan la detección de cáncer de próstata al menos dos veces más que en la población no sometida a screening pero que muchos de estos cánceres nunca les van a ocasionar problemas incluso aunque no se traten<sup>85</sup>.

## 7. ESTADIAJE CLÍNICO

- Estadíaaje tumoral local (T)

Es el primer nivel para valorar el estadíaaje tumoral local, donde la distinción entre enfermedad intracapsular u organoconfinada (T1–T2) y extracapsular o localmente avanzada (T3–T4) tiene impacto en la decisión del tratamiento<sup>86</sup>. El tacto rectal a menudo infraestima la extensión tumoral.

No parece existir una relación directa entre la concentración de PSA al diagnóstico y el estadíaaje clínico y patológico, aunque la combinación de PSA, grado de Gleason de la biopsia y estadíaaje clínico al diagnóstico es más útil para predecir el estadíaaje final en la pieza de prostatectomía radical<sup>57,87,88</sup>.

Estadíaar clínicamente el tumor mediante ecografía transrectal tiene también sus limitaciones puesto que solo un 60% de los tumores son visibles ecográficamente en el mejor de los casos.

Un estudio multicéntrico amplio no mostró ninguna superioridad de la ecografía transrectal frente al tacto rectal para predecir el estadíaaje de la pieza<sup>89</sup>.

Sin embargo la combinación de ambos factores puede detectar enfermedad extracapsular de forma más exacta que cualquiera de los dos por separado<sup>90</sup>.

De todos los parámetros que se examinan en la biopsia de próstata, el porcentaje de tumor en la biopsia es el mejor predictor de enfermedad extracapsular, invasión de vesículas seminales y márgenes quirúrgicos positivos<sup>91</sup>.

La resonancia magnética endorectal contribuye a mejorar el valor del estadíaaje del cáncer de próstata, pero no es una técnica disponible en la mayoría de centros por el momento<sup>92</sup>.

- Estadíaaje ganglionar (N)

El estadíaaje de los ganglios debe reservarse para pacientes con PSA > 20 ng/ml al diagnóstico, estadios T2b–T3, tumores pobremente diferenciados ( $\geq 7$ ) e invasión perineural en la biopsia por el elevado de riesgo de metástasis ganglionares en estas situaciones<sup>93</sup>.

En la literatura publicada parece que tanto la tomografía axial computerizada (TAC) como la resonancia magnética nuclear (RMN) funcionan de forma parecida en la detección de enfermedad ganglionar.

En pacientes asintomáticos y con un PSA al diagnóstico  $< 20$  ng/ml, la probabilidad de encontrar metástasis en estas dos pruebas de imagen es del 1%.

El “gold standard” para el estadiaje N sigue siendo la linfadenectomía. Asumiendo que la cadena obturadora no es siempre el primer escalón metastásico, las linfadenectomías que se limitan a esta área pueden perder el diagnóstico de un 50% de metástasis<sup>94</sup>.

- Estadiaje de las metástasis (M)

El esqueleto axial se encuentra afectado en el 85 % de varones que mueren por cáncer de próstata<sup>95</sup>.

La elevación de la fosfatasa alcalina (FA) puede indicar la presencia de metástasis óseas en un 70% de los individuos afectados. Más aun, la determinación de FA y de PSA al mismo tiempo eleva la efectividad clínica a un 98%<sup>96</sup>.

La gammagrafía ósea sigue siendo el método más sensible para la detección de las metástasis óseas<sup>97</sup>.

Unos niveles de PSA al diagnóstico  $> 100$  ng/ml son aisladamente el indicador más importante de metástasis con un valor predictivo positivo del 100%<sup>98</sup>.

## 8. ESTADIAJE PATOLÓGICO

Clasificación TNM 2009<sup>99</sup>

### Estadaje T

<b>T1</b> Tumor no palpable, clínicamente inapreciable	<b>T1a</b>	Tumor incidental o hallazgo histológico en $\leq$ 5% del tejido, no palpable
	<b>T1b</b>	Tumor incidental o hallazgo histológico en $>$ 5% del tejido
	<b>T1c</b>	Tumor identificado mediante biopsia transrectal (por PSA elevado)
<b>T2</b> Tumor confinado al interior de la próstata	<b>T2a</b>	Tumor afecta $<$ 50% de un lóbulo
	<b>T2b</b>	El tumor afecta $>$ 50% de un lóbulo
	<b>T2c</b>	El tumor afecta ambos lóbulos
<b>T3</b> El tumor se extiende a través de la cápsula prostática	<b>T3a</b>	El tumor se extiende mas allá de la cápsula prostática sin afectar la vesícula seminal
	<b>T3b</b>	El tumor invade vesículas seminales
<b>T4</b> Invasión de tejidos adyacentes diferente a las vesículas seminales	<b>T4a</b>	Invasión de cuello vesical, esfínter externo o recto.
	<b>T4b</b>	Invasión de musculatura elevadora y / o fijo a la pared pelviana.

### Estadaje N y M

<b>N 0/X</b>	No evidencia de metástasis ganglionares
<b>N +</b>	Extensión ganglionar
<b>M 0/X</b>	No evidencia de metástasis a distancia
<b>M +</b>	Presencia de metástasis a distancia

9. GRUPOS PRONÓSTICOS<sup>71</sup>

Grupo	T	N	M	PSA (ng/ml)	Gleason
I	T1a-c	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤6
	T1-2a	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIA	T1a-c	N0	M0	PSA <20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0	PSA ≥10 <20	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA ≥10 <20	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA <20	Gleason 7
	T2b	N0	M0	PSA <20	Gleason ≤7
IIB	T2c	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	T1-2	N0	M0	PSA ≥20	Cualquier Gleason
	T1-2	N0	M0	Cualquier PSA	Gleason ≥8
III	T3a-b	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
IV	T4	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	Cualquier T	N1	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier PSA	Cualquier Gleason

## 10. OPCIONES DE TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

La Asociación Europea de Urología publica en su última revisión en 2012 las recomendaciones de tratamiento por estadios<sup>71</sup>.

Estadio	Tratamiento	Comentario
T1a	Esperar y ver	Tratamiento estándar para adenocarcinomas con Grado de Gleason $\leq 7$ y $< 10$ años de esperanza de vida
	Vigilancia Activa	Pacientes con $> 10$ años de esperanza de vida, reestadiándolos mediante resección transuretral o biopsia
	Prostatectomía radical	Opcional en pacientes jóvenes con una esperanza de vida larga, en particular si el tumor está mal diferenciado.
	Radioterapia	Opcional en pacientes jóvenes con una esperanza de vida larga, en particular si el tumor está mal diferenciado.
	Hormonoterapia	No es una opción
	Combinar tratamientos	No es una opción
T1b – T2b	Vigilancia activa	Opción de tratamiento en T1c – T2a, PSA $< 10$ , Gleason biopsia $< 6$ , $< 50\%$ de cáncer en cada biopsia.
		Pacientes con esperanza de vida $< 10$ años.
		Pacientes con esperanza de vida $> 10$ años una vez son informados de la ausencia de datos de supervivencia más allá de 10 años.
		Pacientes que no aceptan las complicaciones de los tratamientos
T1a – T2c	Prostatectomía radical	Opcional en pacientes T1a.
		Tratamiento estándar para pacientes con esperanza de vida $> 10$ años que aceptan las complicaciones del tratamiento.
	Radioterapia	Pacientes con esperanza de vida $> 10$ años que aceptan las complicaciones el tratamiento
		Pacientes con contraindicaciones para la cirugía
		Pacientes con esperanza de vida 5 – 10 años y tumores pobremente diferenciados
	Braquiterapia	La braquiterapia de baja dosis puede ser una opción en la enfermedad de bajo riesgo.
Terapia hormonal	Pacientes sintomáticos que necesitan paliación de los síntomas y no son aptos para tratamiento curativo	
	Los antiandrógenos solos no están indicados	
Combinación	Para pacientes de alto riesgo la combinación de radioterapia y hormonoterapia mejora la supervivencia	
T3 – T4	Esperar y ver	Opción en pacientes asintomáticos con T3, tumores bien y moderadamente diferenciados y esperanza de vida $< 10$ años que no son aptos para tratamientos locales
	Prostatectomía radical	Opcional para pacientes con T3a, PSA $< 20$ ng / ml, Gleason $< 8$ y esperanza de vida $> 10$ años.
		Se les debe informar de la probabilidad de márgenes positivos con la cirugía, de una histología desfavorable y de la posibilidad de ganglios positivos y por tanto de que requieran posteriormente radioterapia u hormonoterapia.
	Radioterapia	Pacientes con T3 y esperanza de vida 5 – 10 años.
		La escalada de dosis hasta $> 74$ Gy aporta beneficio.
		La combinación con hormonoterapia puede ser útil.
	Hormonoterapia	Pacientes sintomáticos, T3 – T4, PSA 25 – 50, tiempo de doblaje de PSA $< 1$ año
		Pacientes no aptos para otras terapias
		La hormonoterapia no es una opción para pacientes aptos para radioterapia
	Combinación	La hormonoterapia prolongada ( 3 años ) combinada con radioterapia mejora la supervivencia
No hay indicación de combinar hormonoterapia y prostatectomía radical		

Estadio	Tratamiento	Comentario
N + M 0	Esperar y ver	Pacientes asintomáticos (PSA < 20–50), tiempo de doblaje de PSA > 12 meses. Requieren seguimiento estrecho.
	Prostatectomía radical	Opcional para pacientes seleccionados con esperanza de vida > 10 años como parte de una terapia multimodal.
	Radioterapia	Opcional en pacientes seleccionados con esperanza de vida > 10 años, obligatoriamente se debe combinar con hormonoterapia durante 3 años.
	Hormonoterapia	Tratamiento estándar adyuvante a radioterapia o a prostatectomía radical si hay > 2 ganglios positivos. La hormonoterapia solo debería usarse como monoterapia en pacientes no aptos para otros tratamientos.
	Combinación	No es una opción estándar.
M +	Esperar y ver	No es una opción estándar. Disminuye la supervivencia.
	Prostatectomía radical	No es una opción estándar.
	Radioterapia	No es una opción con intención curativa. Combinada con deprivación androgénica puede ser una opción para el control de algunos síntomas locales.
	Hormonoterapia	Es la opción estándar. Mandatorio en pacientes sintomáticos.

## 11. RECIDIVA BIOQUÍMICA TRAS PROSTATECTOMÍA RADICAL

### 11.1. Concepto de recidiva bioquímica

De un 27–53% de pacientes que se someten a prostatectomía radical o radioterapia desarrollan recurrencia local o a distancia en los 10 primeros años de seguimiento, y entre un 16–35% de pacientes reciben un tratamiento de segunda línea en los 5 primeros años tras recibir un tratamiento con intención curativa<sup>100</sup>.

El concepto de recidiva bioquímica se define como la elevación del PSA tras tratamiento, basada en el estudio de Pound y colaboradores, que demostraron que ningún paciente seguido durante más de 5 años desarrollaba una recurrencia sin un aumento concomitante del PSA<sup>101</sup>.

El nivel de PSA que define el fallo tras tratamiento difiere entre los varones sometidos a prostatectomía radical y los sometidos a radioterapia.

Tras prostatectomía radical, existe un consenso internacional que al menos 2 elevaciones consecutivas de los niveles de PSA > 0,2 ng/ml constituyen recidiva bioquímica. Aunque el punto de corte exacto no está claro<sup>102,103</sup>.

Stephenson identificó en un estudio un nivel de corte de PSA de 0,4 ng/ml como el mejor punto de corte en pacientes que desarrollarían metástasis a distancia y que, por tanto, por su relevancia clínica iban a requerir un tratamiento de rescate<sup>104</sup>.

### 11.2. Recaída local o sistémica

Una vez diagnosticada la recidiva, lo prioritario es determinar si la recidiva es local o sistémica. Aproximadamente un 50% de pacientes sometidos a prostatectomía radical tendrán una recaída local, mientras que el resto tendrán una recaída sistémica o mixta<sup>105</sup>.

Los parámetros que ayudan a diferenciar una recaída local de una sistémica son:

- Tiempo transcurrido desde la cirugía hasta el aumento del PSA
- Velocidad de ascenso del PSA
- Tiempo de duplicación del PSA
- Estadio patológico
- Grado de Gleason en la pieza de prostatectomía radical

Las elevaciones de PSA que se desarrollan en los dos primeros años tras prostatectomía radical se asocian con más frecuencia con metástasis a distancia<sup>106</sup>.

Un tiempo de duplicación de PSA de 4,3 meses se asociaría con recaídas sistémicas, mientras que un tiempo de duplicación de 11,7 meses se asociaría con recaída local<sup>106</sup>.

De acuerdo con un estudio reciente, una velocidad de crecimiento de PSA < 0,75 ng/ml/año se ve con mayor frecuencia (94%) en los pacientes que desarrollan recaídas locales, mientras que un 56% de pacientes que desarrollan metástasis a distancia tienen una velocidad de crecimiento de PSA > 0,75 ng/ml/año<sup>107</sup>.

Las definiciones más ajustadas para recaída local y sistémica son las siguientes:

- La recaída local tras prostatectomía radical se predice con una probabilidad del 80% por un aumento del PSA después de 3 años de la cirugía, un tiempo de duplicación > 11 meses, un grado de Gleason en la pieza < 6 y un estadio patológico < T3a N0 M0.
- La recaída sistémica tras prostatectomía radical se predice con una exactitud > 80% por un aumento del PSA al menos en los 12 primeros meses tras

prostatectomía radical, un tiempo de duplicación de 4–6 meses, un grado de Gleason de la pieza 8–10 y un estadio patológico T3b o N +.

### **11.3. Factores pronósticos de recidiva bioquímica**

Tradicionalmente se han considerado como factores pronósticos independientes de recidiva bioquímica el estadio patológico, el PSA al diagnóstico y el grado de Gleason de la pieza<sup>108</sup>.

#### **11.3.1. Preoperatorios clínicos**

##### **a) Estadaje clínico**

D'Amico desarrolló un sistema de estratificación del riesgo para predecir recidiva bioquímica tras prostatectomía radical en el cual tanto la enfermedad T1c como la T2a clínicos se consideraban como grupos de bajo riesgo, mientras que T2b y T2c se clasificaban como riesgo intermedio y alto<sup>108</sup>.

Reese y colaboradores<sup>109</sup> publicaron su experiencia, demostrando que el estadio clínico no es un factor de riesgo para recidiva bioquímica en su modelo, al igual que el grupo de Armatys<sup>110</sup>.

Armatys confirmó que los pacientes con estadaje clínico T2 tiene peores eventos en la pieza de prostatectomía radical que los que tienen un estadaje T1c, sin embargo, no encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos cuando se analizó la recidiva bioquímica.

##### **b) PSA al diagnóstico**

El PSA al diagnóstico forma parte de la mayoría de nomogramas y estudios disponibles.

Freedland encontró en varios estudios que el PSA al diagnóstico era un fuerte predictor tanto de eventos adversos en la pieza de prostatectomía radical como de recidiva bioquímica tras ella<sup>111,112</sup>.

Aunque algunos autores no han encontrado diferencias en el comportamiento predictor a favor de la densidad de PSA frente al PSA<sup>113</sup>, algunos estudios en tumores de bajo riesgo

advierten que la densidad de PSA en este grupo predice peores eventos tras prostatectomía radical<sup>114</sup>.

### 11.3.2. Anatomopatológicos

#### a) Grado de Gleason

Aunque existen numerosos sistemas de estadificación para evaluar el adenocarcinoma de próstata, el propuesto por Gleason en 1974 es el más usado<sup>115</sup>. El sistema de Gleason se basa en el patrón glandular del tumor identificado con un aumento relativamente bajo.

Se identifican patrones estructurales primario (predominante) y secundario (segundo más prevalente) y se le asigna un grado de 1 a 5, siendo el 1 el más diferenciado y el 5 el más indiferenciado.

Cuando Gleason comparó su sistema de identificación con las tasas de supervivencia, observó que en tumores con dos patrones tumorales diferentes, el número esperado de muertes caía hasta un valor que se encontraba entre el número previsto según el patrón primario y el patrón secundario. Así se sumaron ambos patrones de Gleason. La suma de Gleason varía de 2 a 10.

En las muestras de prostatectomía radical se demostró además que los componentes terciarios de alto grado (tercer patrón más frecuente) afectan de manera adversa al comportamiento biológico. Por ello, se recomienda que en las muestras de prostatectomía radical la puntuación de Gleason, obtenida con los patrones más prevalentes en cuanto a la arquitectura celular, se registre junto con una nota en la cual se aclare que existe un patrón terciario de alto grado<sup>116</sup>. En las muestras obtenidas por biopsia, tanto el patrón principal como el grado más alto se deben agregar para obtener la puntuación de Gleason.

Los tumores con patrón 1 y 2 de Gleason están compuestos por nódulos relativamente circunscritos de glándulas únicas de tamaño medio, uniformes y muy unidas entre sí.

Los tumores con patrones de Gleason 3 infiltran la próstata no neoplásica, y las glándulas presentan una variación marcada de tamaño y forma, con glándulas más pequeñas que las observadas en los patrones 1 o 2 de Gleason.

En los tumores con patrones 4, se pueden distinguir glándulas grandes, irregulares y cribiformes, en comparación con los nódulos más pequeños y circunscritos del patrón 3 de Gleason cribiforme.

Es importante reconocer los tumores con patrón 4 porque tiene un pronóstico peor que aquellos con un patrón 3 puro<sup>117</sup>. También se ha demostrado en las piezas de prostatectomía radical que los tumores con puntuación de Gleason 4+3=7 presentan una mayor tasa de progresión (46% frente a 33 %) que los de puntuación de Gleason 3+4=7<sup>118</sup>.

El tumor con patrón 5 de Gleason no muestra diferenciación glandular y está compuesto por láminas sólidas, cordones, células aisladas o nidos tumorales sólidos con comedoconecrosis.

Numerosas publicaciones apoyan el hecho de que existe una baja tasa de concordancia entre el grado de Gleason de la biopsia y el de la pieza<sup>119</sup>. Algunos patólogos proponen la revisión de las muestras procedentes de biopsias y de piezas de prostatectomía radical por patólogos expertos para mejorar la tasa de concordancia<sup>120</sup>.

En 2005 la Conferencia Internacional de Consenso de Patólogos expertos en Urología supuso un cambio en ciertos aspectos del sistema de gradación de Gleason<sup>121</sup>.

El primer cambio afectaba al informe emitido en los cilindros de biopsia. En 1991, un 24% de patólogos emitían un diagnóstico con suma de Gleason 2–4. Ese porcentaje disminuyó a un 2,4% en 2001. Los tumores de bajo grado (2–4) son raros en las biopsias, porque su localización más frecuente es en la zona anterior y transicional, las cuales rara vez son incluidas en las muestras de biopsia.

Las razones que condujeron a eliminar los grados 2–4 de las biopsias prostáticas son las siguientes:

- Escasa reproductibilidad incluso entre expertos.
- Escasa correlación con el grado definitivo en la pieza de prostatectomía radical, en la cual el grado suele ser más alto.
- El borde de la lesión no puede verse por lo que no puede asegurarse su extensión.

El segundo cambio afectaba al patrón 3 y 4 cribiformes. El patrón 3 está compuesto por glándulas individuales bien formadas que infiltran entre los acinos no neoplásicos.

En la reunión de consenso se definió como patrón 3 cribiforme: glándulas cribiformes redondeadas, bien circunscritas y del mismo tamaño que las glándulas normales. Casi ningún paciente cumplía este criterio.

Estos cambios en el diagnóstico de la suma de Gleason 6 y 7 han conducido a subir de grado la enfermedad. El diagnóstico de Gleason 6 ha disminuido de un 48,4% a un 22%, mientras que la suma 7 de Gleason ha aumentado de un 25,5% a un 68%.

En definitiva, muchos casos diagnosticados como Gleason 6 anteriormente, en la actualidad serían Gleason 7 y, por tanto, casos de peor pronóstico.

El tercer cambio afectaba a los tumores de alto grado con patrón 4 o 5 cuando además en la biopsia hay áreas de patrón 3. El sistema original de Gleason informaba la suma de Gleason en estos casos como 4+3. Con el nuevo consenso el segundo patrón de menor grado debe ignorarse cuando ocupa < 5% y por tanto algunas sumas iguales a 7 pasarían a ser 8.

El cuarto cambio afecta a la presencia de patrones terciarios de alto grado 5 en la biopsia cuando los dos patrones predominantes son 3+4 ó 4+3. Con el nuevo sistema la suma de Gleason pasaría a ser 8 y no 7; es decir se tendría en cuenta el patrón más frecuente y el de peor pronóstico.

El patrón terciario aplicado a las piezas de prostatectomía es un concepto de difícil aplicación, debido a la frecuente multifocalidad de los tumores. Con el nuevo consenso, cuando el tercer patrón más común es el de alto grado y ocupa > 5% la suma de Gleason debe ser la suma del patrón más frecuente y del de peor pronóstico. Sin embargo este cambio no se acepta de forma universal.

Se debe informar como patrón terciario de alto grado cuando éste ocupa < 5%.

### b) Volumen tumoral

Los datos sobre el efecto del volumen tumoral en la recidiva bioquímica son contradictorios. Algunos estudios no consiguieron encontrar una relación entre

ambos<sup>122,123</sup>, mientras que en otros se considera al volumen tumoral con un alto predictor de progresión<sup>124,125</sup>.

c) Márgenes quirúrgicos

Se define como margen quirúrgico positivo la presencia de células cancerígenas en la superficie de corte de la próstata.

El porcentaje de márgenes quirúrgicos positivos ha disminuido en las dos últimas décadas. La proporción de márgenes quirúrgicos positivos en la literatura es variada (8-57%), fiel reflejo de la selección de pacientes, técnica quirúrgica, experiencia de los cirujanos y de la metodología de estudio de la pieza<sup>126,127</sup>.

La mayoría de autores han encontrado una relación estadísticamente significativa entre la presencia de márgenes quirúrgicos positivos frente a negativos y su significado pronóstico independiente con otros factores de mal pronóstico en la pieza de prostatectomía radical y en la recidiva bioquímica<sup>128</sup>.

El tipo de margen positivo (focal frente a extenso) también ha suscitado interés pronóstico<sup>129,130</sup>. Lake demostró una relación estadísticamente significativa entre el tipo de margen y la recidiva bioquímica. En su estudio, la supervivencia libre de recidiva bioquímica a 10 años fue del 90%, 76% y 53% para los pacientes con márgenes quirúrgicos negativos, márgenes positivos focales y márgenes positivos extensos<sup>131</sup>.

d) Extensión extracapsular

El término extensión extracapsular vino a remplazar a otros términos como invasión capsular, penetración capsular y perforación capsular.

La extensión del tumor más allá del borde capsular es lo que se entiende en la actualidad como extensión extracapsular<sup>132</sup>.

Hay tres criterios diagnósticos de enfermedad extracapsular, dependiendo del sitio y composición del tejido extrapróstático: presencia de tumor en el tejido graso, tumor en los espacios perineurales de los haces neurovasculares y tumor en el músculo.

La frecuencia de extensión extracapsular en piezas de prostatectomía radical de pacientes con supuesta enfermedad localizada oscila entre un 23 y un 52% según las series<sup>130,133,134</sup>.

Los pacientes con extensión extracapsular tienen peor pronóstico. La probabilidad de otros factores de mal pronóstico en la pieza de prostatectomía radical es mayor, así como la probabilidad de recidiva bioquímica<sup>135</sup>.

### e) Infiltración perineural

Las vías hematógenas y linfáticas son rutas de siembra metastásica bien caracterizadas. Sin embargo, aunque descritas a mediados del siglo XIX, las vías nerviosas han suscitado menor interés a los investigadores. Recientemente, se ha acumulado evidencia de que las interacciones estromales juegan un papel crítico en el crecimiento tumoral y en la progresión.

Las células tumorales invaden tanto el epineuro como el perineuro, y pueden alcanzar el endoneuro relacionándose íntimamente con las células de Schwann y los axones neuronales.

La infiltración perineural (IPN) facilita la penetración capsular. De hecho, los pedículos prostáticos superiores e inferiores representan las áreas específicas donde las ramas nerviosas prostáticas abandonan el haz neurovascular y penetran en la cápsula prostática<sup>136</sup>.

Villers encontró que la IPN se relacionaba con la extensión extracapsular en un 95% de piezas de prostatectomía radical en las que el tumor se había extendido más allá de la cápsula<sup>137</sup>. Más aun, hay evidencia del efecto paracrino de algunos factores de crecimiento, incluyendo el factor de crecimiento neuronal, en la actividad invasora del cáncer de próstata<sup>138</sup>. Pese a todas estas evidencias el significado clínico de la IPN permanece en discusión.

El porcentaje de IPN en la literatura abarca desde 7–43% en las muestras procedentes de biopsia<sup>139,140</sup> y entre 32–79 % en las piezas de prostatectomía radical<sup>141,142</sup>.

D'Amico observó que la IPN es un factor pronóstico independiente para recidiva bioquímica, aunque Freedland no pudo obtener la misma evidencia<sup>143</sup>.

### f) Invasión linfovascular

La invasión linfovascular (ILV) se define como la presencia inequívoca de células tumorales dentro del espacio endotelial en vasos de pequeños tamaño y no rodeados de pared

muscular<sup>144,145</sup>, aunque recientemente algunos autores abogan más por definirla como la presencia de émbolos tumorales en el interior de pequeños vasos intraprostáticos<sup>146,147</sup>.

Su presencia se ha comunicado entre un 5–53% de piezas de prostatectomía radical y se ha relacionado con una mayor agresividad clínica<sup>145,146,148-151</sup>.

Algunos estudios han demostrado la asociación entre ILV y un menor tiempo hasta recidiva bioquímica, metástasis a distancia y supervivencia global después de prostatectomía radical<sup>145,146,151,152</sup>.

Un metanálisis reciente sobre las publicaciones referentes a ILV recogió los datos publicados de 19 series de prostatectomía radical; en 11 de ellos la invasión linfovascular se comportaba como factor pronóstico independiente de recidiva bioquímica<sup>153</sup>.

### g) Metástasis ganglionares

Hace 25 años, la incidencia de metástasis ganglionares en piezas de prostatectomía radical llegaba al 40%. En la actualidad, la generalización del uso del PSA y la mejor selección de los pacientes candidatos a cirugía ha disminuido este porcentaje al 10%<sup>154</sup>.

El riesgo de enfermedad en los ganglios linfáticos se ve influenciada por el estadiaje de la enfermedad, el PSA al diagnóstico, el grado de Gleason y la extensión de la linfadenectomía<sup>155,156</sup>.

Aunque se acepta que la linfadenectomía aporta información pronóstica importante (número de ganglios afectados, volumen tumoral en los ganglios, perforación capsular) que no puede obtenerse de otra forma, no se ha alcanzado todavía un consenso a cerca de cuando está indicada y que extensión es la más adecuada.

Por todo ello se suele recurrir a los nomogramas basados en los hallazgos preoperatorios tanto bioquímicos como anatomopatológicos<sup>157</sup>.

De acuerdo con estos nomogramas, los pacientes con PSA < 10 ng/ml y grado de Gleason en la biopsia < 7 tienen un riesgo bajo de metástasis y por tanto no se beneficiarían de la linfadenectomía. Sin embargo, el hecho de que muchos nomogramas estén basados en la linfadenectomía limitada a la cadena obturatriz e iliaca externa probablemente infraestima la incidencia de la afectación de los ganglios linfáticos<sup>158</sup>.

Los estudios mediante linfografía muestran que la próstata no solo drena en los ganglios linfáticos de la cadena obturadora y de la iliaca externa, si no que también lo hace en la cadena iliaca interna y en la presacra<sup>159</sup>.

La linfadenectomía extendida a estas dos últimas regiones permite obtener un mayor número de ganglios (20) comparado con la linfadenectomía limitada a la cadena obturadora e iliaca externa (8-10)<sup>160</sup>.

Algunos estudios han demostrado también que entre un 19-35% de ganglios linfáticos afectados se encuentran fuera del área tradicional de la linfadenectomía clásica<sup>161</sup>.

Parece que por los nomogramas existentes en la enfermedad de bajo riesgo (cáncer de próstata localizado), no es necesaria la linfadenectomía extendida, porque el riesgo de encontrar enfermedad ganglionar es < 5%<sup>162</sup>.

La linfadenectomía extendida debería reservarse para la enfermedad de riesgo intermedio pero con estadiaje localizado y para la enfermedad de alto riesgo. En el supuesto de enfermedad de alto riesgo, el riesgo de encontrar enfermedad ganglionar se encuentra entre un 15-40%<sup>163</sup>.

En la actualidad no se recomienda realizar la linfadenectomía limitada a la cadena obturatriz e iliaca externa sola pues se pierden un 50% de ganglios para estadiar<sup>163</sup>.

Algunos autores proponen que la linfadenectomía podría ser curativa en un grupo determinado de pacientes con enfermedad poco extendida.

#### **11.4. Tratamiento de la recidiva bioquímica**

Las opciones terapéuticas son las siguientes:

- Radioterapia del lecho
- Bloqueo hormonal completo
- Deprivación androgénica intermitente
- Combinación de antiandrógenos con inhibidores de la 5- $\alpha$  reductasa
- Quimioterapia de administración precoz

#### 11.4.1. Radioterapia del lecho

Varios ensayos clínicos han demostrado un beneficio del al menos un 15% en supervivencia libre de progresión bioquímica a los 5 años. Si bien cabe indicar que en los dos estudios más grandes (EORTC y SWOG) un 11% y un 34% de pacientes respectivamente recibieron radioterapia con cifras de PSA > 0,2 ng/ml<sup>164-166</sup>.

Varios estudios han demostrado que el nivel de corte de PSA para radioterapia es crítico en los resultados.

Aplicando un punto de corte < 2,5 ng/ml las tasas de supervivencia libre de progresión se encuentran entre 53-76%, comparado con un 8-26% para el punto de corte > 2,5 ng/ml<sup>167</sup>.

Aplicando un punto de corte < 1 ng/ml las tasas de supervivencia libre de progresión son de un 58% frente a un 21% cuando el punto de corte es > 1 ng/ml<sup>168</sup>.

#### 11.4.2. Hormonoterapia

La recidiva sistémica tras prostatectomía radical se puede predecir con una exactitud superior al 80% cuando el tiempo de duplicación del PSA está entre 4–6 meses, el grado de Gleason de la pieza está entre 8–10 y el estadiaje de la pieza es pT3b o N +. Hay alguna evidencia de que la hormonoterapia precoz en estos pacientes puede retrasar la progresión.

##### a) Hormonoterapia adyuvante tras prostatectomía radical

Dos ensayos randomizados han comparado la hormonoterapia inmediata frente a la diferida (ante progresión). Aunque parece que la hormonoterapia inmediata puede retrasar la progresión, esto no redundo en un beneficio en supervivencia cáncer específica<sup>169,170</sup>.

En términos de supervivencia, la hormonoterapia inmediata tras prostatectomía radical es efectiva en pacientes con ganglios linfáticos afectados, habiendo demostrado su efectividad en supervivencia global, supervivencia cáncer específica y supervivencia libre de progresión en algún estudio, aunque otros no han demostrado un beneficio en términos de supervivencia cáncer específica.

b) Hormonoterapia postoperatoria como tratamiento de la recidiva de PSA

*b.1. Análogos de la hormona luteinizante (LHRH)*

Aunque algunos pacientes con recidiva bioquímica de PSA a menudo se someten a hormonoterapia antes de tener evidencia de presentar enfermedad metastásica, el beneficio no está probado.

Un estudio retrospectivo de 1.352 pacientes con recidiva bioquímica de PSA tras prostatectomía radical no encontró diferencias en el tiempo hasta la aparición clínica de metástasis al comparar la hormonoterapia precoz (después de recidiva bioquímica, pero antes de metástasis) frente a hormonoterapia diferida (en el momento de desarrollar las metástasis clínicamente), aunque se observó beneficio en el subgrupo de enfermos de alto riesgo (Gleason > 7 y/o tiempo de duplicación de PSA < 12 meses)<sup>171</sup>.

*b.2. Antiandrógenos*

Los antiandrógenos pueden ser una alternativa a los análogos de la LHRH en pacientes jóvenes con recidiva bioquímica de PSA debido al mejor perfil de éstos sobre la potencia sexual y la libido<sup>172</sup>.

*b.3. Deprivación androgénica intermitente*

No hay evidencia científica por el momento en términos de supervivencia a favor de los tratamientos intermitentes<sup>173</sup>.

Se usa en determinadas circunstancias asumiendo la posibilidad de beneficios potenciales:

- Demorar el tiempo hasta el desarrollo de enfermedad hormonorefractaria
- Minimizar los efectos secundarios
- Reducir los costes de los tratamientos prolongados

*b.4. Bloqueo androgénico mínimo*

En algunos estudios, la combinación de finasteride (10 mg/día) y flutamida (250 mg/día) en el manejo de las recidivas bioquímicas de PSA ha demostrado su beneficio en términos de disminuir los niveles de PSA<sup>174</sup>.

11.4.3. Hormonoterapia después de prostatectomía radical combinada con radioterapia y/o quimioterapia

Están pendientes de publicar los resultados de un ensayo clínico fase III (RTOG-9061) conducido por el Grupo de Oncología Radioterápica que compara radioterapia+placebo frente a radioterapia+150 mg de bicalutamida diaria<sup>175</sup>.

Por el momento no existe ninguna indicación para la administración de quimioterapia en pacientes que muestran solamente recidiva bioquímica.

11.4.4. Observación

La observación hasta el desarrollo de enfermedad metastásica clínicamente evidente, puede ser una opción en pacientes con Grado de Gleason < 7, recurrencia de PSA más allá de dos años tras cirugía y tiempo de duplicación de PSA > 10 meses<sup>101</sup>.

## HIPÓTESIS

---

En la actualidad las variables estudiadas al diagnóstico de cáncer de próstata mediante biopsia prostática como son el estadiaje clínico, el PSA al diagnóstico y el Grado de Gleason de la biopsia siguen usándose para discriminar a aquellos enfermos con posibilidad elevada de curación tras prostatectomía radical.

Los siguientes hallazgos anatomopatológicos en la pieza de prostatectomía radical (grado de Gleason de la pieza, extensión extracapsular y márgenes quirúrgicos) junto con otros se comportan en la mayoría de estudios realizados como predictores de recidiva bioquímica.

Basándonos en estos datos de la literatura nos planteamos las siguientes hipótesis en el estudio:

1. El uso del PSA para discriminar a pacientes con riesgo de tener cáncer de próstata ha modificado el perfil de pacientes candidatos a prostatectomía radical a lo largo del tiempo y los resultados oncológicos tras la cirugía.
2. El PSA al diagnóstico, el estadiaje clínico al diagnóstico y el grado de Gleason de la biopsia en pacientes que van a ser sometidos a prostatectomía radical se relacionan con hallazgos de mal pronóstico en la pieza de prostatectomía radical y con recidiva bioquímica tras la cirugía.
3. Determinadas variables anatomopatológicas en la pieza de prostatectomía radical se relacionan con una mayor tasa de recidiva bioquímica y con recidiva precoz tras la cirugía.

## **OBJETIVOS**

---

### Objetivos principales:

1. Establecer el valor pronóstico de recidiva bioquímica de las siguientes variables preoperatorias: PSA al diagnóstico, estadiaje clínico al diagnóstico y grado de Gleason de la biopsia.
2. Establecer el valor pronóstico de recidiva bioquímica de las siguientes variables anatomopatológicas en la pieza de prostatectomía radical: estadiaje de la pieza (T), grado de Gleason de la pieza, márgenes quirúrgicos, invasión linfovascular, infiltración perineural.

### Objetivos secundarios:

1. Asociación entre variables clínicas, de laboratorio y anatomopatológicas previas a prostatectomía radical, variables anatomopatológicas de la pieza de prostatectomía radical y variables postoperatorias de interés como el primer PSA postoperatorio y el PSA a los 6 meses de la cirugía.
2. Valor predictor de las variables preoperatorias en los hallazgos de la pieza de prostatectomía radical.
3. Establecer el perfil oncológico y de recidiva bioquímica en función del momento en que se realizó la prostatectomía radical.
4. Establecer el valor pronóstico de muerte por cáncer de próstata y muerte por otras causas que tienen el PSA al diagnóstico, el estadiaje de la pieza de prostatectomía radical y el grado de Gleason de la pieza.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

---

## **1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

### **1.1. Tipo de diseño**

Para evaluar los objetivos propuestos se realizó un diseño de estudio de tipo observacional hacia delante de una cohorte de 972 prostatectomías radicales realizadas entre enero de 1994 y diciembre de 2011.

### **1.2. Selección de la muestra**

Se realizó un muestreo no probabilístico consecutivo para el cual se reclutó a todos los sujetos que cumplían con una serie de criterios de selección fijados durante el periodo de reclutamiento (enero 2011-marzo 2012).

Para adecuar la muestra a los criterios de selección se revisaron las historias clínicas de los pacientes extrayendo de ellas las variables preoperatorias, el estudio anatomopatológico de la pieza de prostatectomía radical y las variables postoperatorias.

### **1.3. Tamaño muestral**

Se calculó si el tamaño muestral disponible era el idóneo para encontrar diferencias al comparar las proporciones de la variable resultado principal (recidiva bioquímica) para las distintas variables predictoras.

Asumiendo que el tamaño muestral depende de los siguientes factores:

- Riesgo  $\alpha$  o riesgo de cometer un error tipo I
- Riesgo  $\beta$  o riesgo de cometer un error tipo II que define la potencia estadística
- Diferencia mínima que se desea detectar (magnitud del efecto)

El tamaño muestral necesario para encontrar una diferencia mínima del 17% con una potencia estadística del 95% era de 149 pacientes para la variable infiltración perineural (presente o ausente).

#### 1.4. Criterios de inclusión de los pacientes

- Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de próstata de tipo acinar en la pieza de prostatectomía radical.
- Pacientes sometidos a prostatectomía radical retropúbica abierta entre Enero 1994-Diciembre 2011.

#### 1.5. Criterios de exclusión

- Diagnósticos anatomopatológicos de adenocarcinoma de próstata en la biopsia de próstata sometidos a otros tratamientos distintos a prostatectomía radical.
- Adenocarcinomas de próstata con diferenciación neuroendocrina en la pieza de prostatectomía radical.
- Pacientes con ausencia de los datos predictores para la variable resultado principal en el estudio, planteados en las hipótesis y objetivos.

Se excluyeron por falta de información 2 pacientes para el análisis de la variable PSA al diagnóstico.

No se disponía de los datos de 76 pacientes para el análisis de la variable Grado de Gleason de la biopsia.

No se realizó linfadenectomía en 39 pacientes por lo que se desconoce de ellos el estadiaje N de la pieza.

Para el análisis de la variable resultado principal (recidiva bioquímica) se disponía de los datos correspondientes a 941 pacientes y para el análisis de mortalidad se disponía de los datos de 949 pacientes; 31 y 23 pacientes respectivamente se perdieron para el seguimiento.

### 1.6. Técnica quirúrgica

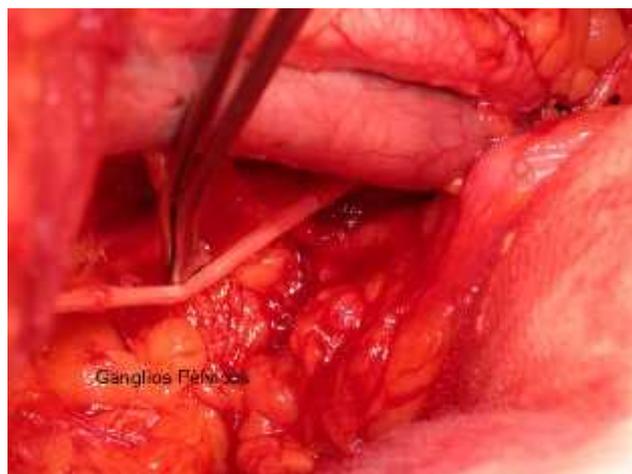
Se practicó como técnica quirúrgica en los 972 pacientes una prostatectomía radical retropúbica abierta.

El acceso retropúbico para exponer el espacio prevesical de Retzius se realiza mediante una incisión longitudinal infraumbilical sobre la línea media extendida desde la sínfisis del pubis hasta el ombligo. Lateralmente se moviliza el peritoneo de sus adherencias a los vasos iliacos externos hasta la bifurcación de la arteria iliaca común.

A continuación se realiza la linfadenectomía a efectos de estadificación de la enfermedad.

La disección debe contener la totalidad de los ganglios situados debajo de la vena iliaca externa. Lateralmente, el límite viene determinado por la pared pélvica muscular y en sentido caudal y anterior por la situación del canal femoral. La disección continúa posteriormente en sentido craneal hasta la bifurcación de la arteria iliaca común, realizando la exéresis de los linfáticos ubicados en el ángulo situado entre la arteria iliaca externa y las arterias hipogástricas. A continuación se disecan los linfáticos que acompañan al nervio obturador. La disección se completa con el vaciamiento linfático de la profundidad de la fosa obturatriz (**Figura 8**).

**Figura 8. Linfadenectomía pélvica**



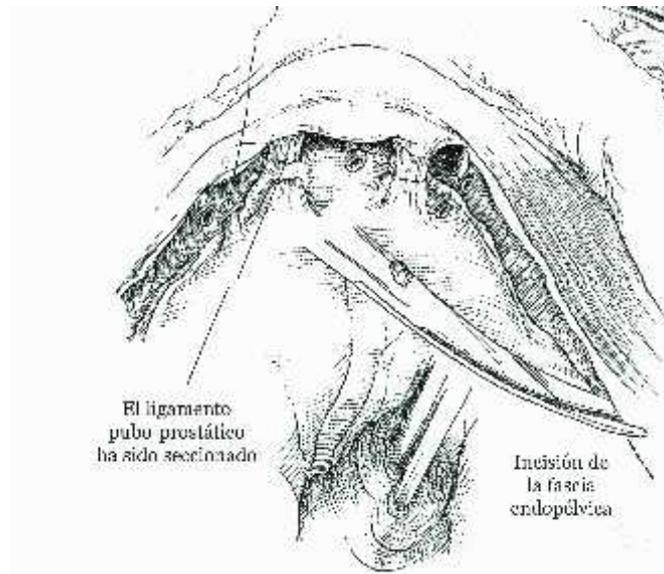
Una vez realizada la linfadenectomía se procede a la prostatectomía radical; para lo cual se libera la superficie anterior de la próstata eliminando los restos de grasa retropúbica y se electrocoagula la rama superficial del complejo venoso dorsal. A continuación se incide la fascia endopélvica de forma bilateral, abriéndola y separándola del músculo elevador del ano; queda así expuesta la fascia prostática y el complejo venoso dorsal. **(Figura 9)**

Con un punto de sutura reabsorbible del 0 o del 1 se procede a la ligadura del extremo más distal del complejo venoso dorsal. Una sutura semejante se usa para controlar el extremo más proximal del retorno venoso.

A continuación se seccionan los ligamentos puboprostáticos siempre que es posible, y el complejo venoso dorsal en la zona media anterior mediante el empleo de electrobisturí, para posteriormente realizar una incisión en V invertida a nivel del borde facial expuesto.

**Figura 9. Ligadura complejo venoso dorsal. Apertura de la fascia endopélvica.**

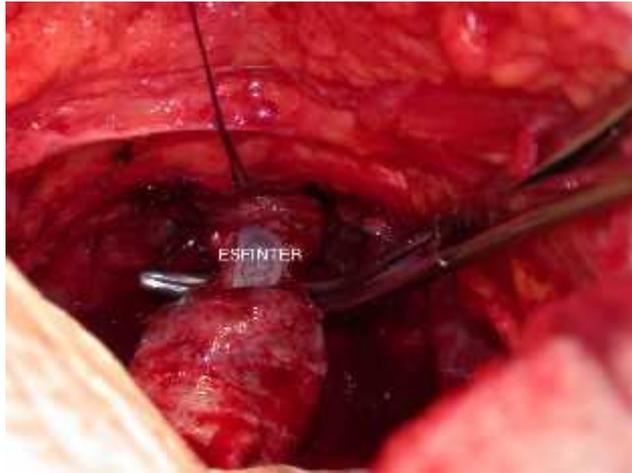
**Sección de ligamentos puboprostáticos**



Mediante el uso de tijera y disección roma se amplía la incisión de modo paralelo a la bandeleta neurovascular hasta la uretra y la vejiga, lo que nos permite preservar la bandeleta en los casos en los que se opta por su preservación.

Se secciona la uretra membranosa con bisturí de lanceta sobre su cara anterior. En este momento se pueden dejar pasados al menos 2 o 3 puntos si es posible en la cara anterior uretral para su posterior unión al extremo del cuello vesical. **(Figura 10)**

**Figura 10. Sección de la uretra membranosa**

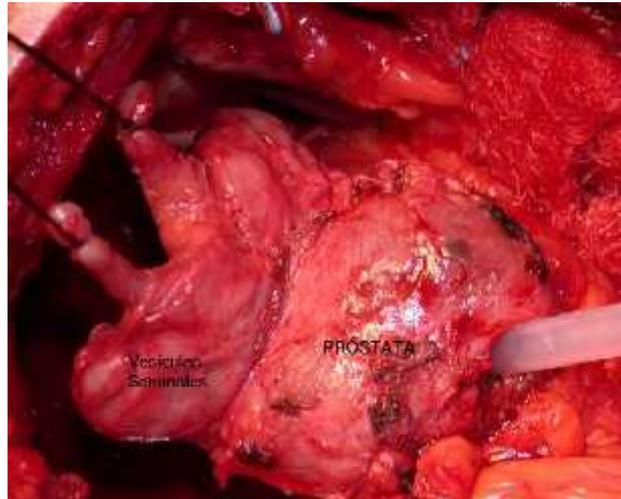


Se procede a seccionar la cara posterior de la uretra pasando un disector entre la uretra y la hoja anterior de la fascia de Denonvilliers adherida al recto. Se pasan los puntos de la cara posterior uretral; en total 2 o 3.

Buscando el plano medial de separación del apex prostático de la fascia de Denonvilliers se levanta la próstata en sentido craneal traccionando de los pedículos laterales que se van ligando con hemoclips pequeños.

Posteriormente se procede a la apertura de la hoja anterior de la fascia de Denonvilliers, identificándose los conductos deferentes y las vesículas seminales; estructuras que deben seccionarse y ligarse por separado. **(Figura 11).**

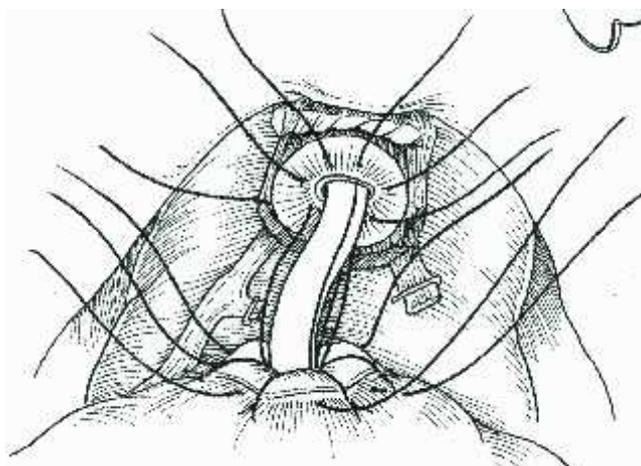
**Figura 11. Sección y ligadura de conductos deferentes y vesículas seminales**



En este momento puede identificarse ya la transición vesicoprostática y hay que proceder a la disección del cuello vesical, preservando al máximo su anatomía. En algún caso se puede requerir de la reconstrucción del cuello vesical cuando existe discordancia entre el tamaño de la circunferencia del cuello y de la uretra, e incluso la eversión del cuello vesical.

Posteriormente se realiza la anastomosis tutorizada mediante una sonda vesical de 20 Ch de los puntos uretrales al cuello vesical y se procede a comprobar la estanqueidad de la sutura. **(Figura 12)**

**Figura 12. Anastomosis uretrovesical**



Finalmente se deja siempre un drenaje aspirativo a nivel de la anastomosis vesicouretral para evacuar posibles fugas.

### **1.7. Procesamiento anatomopatológico de la muestra de biopsia de próstata**

#### Protocolo del Hospital Universitario Príncipe de Asturias

El procesamiento de los cilindros tras la biopsia de próstata puede tener importancia para plantear estrategias en cuanto a la cirugía y en cuanto al pronóstico tras tratamiento.

El papel del urólogo en la forma en que las muestras llegan al patólogo incluye:

- Información clínica incluyendo el PSA, motivo de la biopsia, antecedentes si son de interés.
- Proporcionar muestras adecuadas.
- Identificación de la procedencia de las muestras.

Por parte del patólogo:

- Hay que especificar en primer lugar el número de cilindros y la longitud de los mismos y el lóbulo prostático del que proceden.
- Para lograr un aplanamiento y alineación óptimo de los cilindros, se deben depositar un máximo de tres cilindros por esponja de nylon o papel para mantener los cilindros estirados y aplanados.
- Para optimizar la detección de pequeñas lesiones, los bloques deberían cortarse en tres secciones, las cuales son de utilidad en caso de necesitar inmunoanálisis.
- Cuando se identifica una lesión sospechosa, deberían usarse técnicas auxiliares de tinción (por ejemplo la tinción celular basal).
- Informe emitido por el anatomopatólogo:
  - Negativo para malignidad (atrofia)
  - Negativo para malignidad (inflamación activa)
  - Negativo para malignidad (hiperplasia adenomatosa atípica / adenosis)
  - Negativo para malignidad (inflamación granulomatosa)
  - Negativo para adenocarcinoma (neoplasia intraepitelial múltiple de alto grado)

- Neoplasia intraepitelial de alto grado con glándulas sospechosas de adenocarcinoma
- Proliferación acinar atípica sospechosa de cáncer
- Adenocarcinoma
- Número de cilindros afectados por adenocarcinoma y porcentaje del cilindro afectado por adenocarcinoma
- Grado de Gleason de la biopsia (6 – 10).

Desde la Conferencia de Consenso de la Sociedad Internacional de Uropatólogos en 2005 (ISUP):

- No debería informarse de la suma de Gleason 2–4.
- Los criterios para el diagnóstico del patrón cribiforme 3 se han estrechado y en la actualidad sólo se incluyen glándulas cribiformes bien circunscritas y del mismo tamaño que las glándulas normales.
- Se informa del Grado de Gleason dominante y del Grado más alto, independientemente de que este último ocupe más o menos de 1 %.

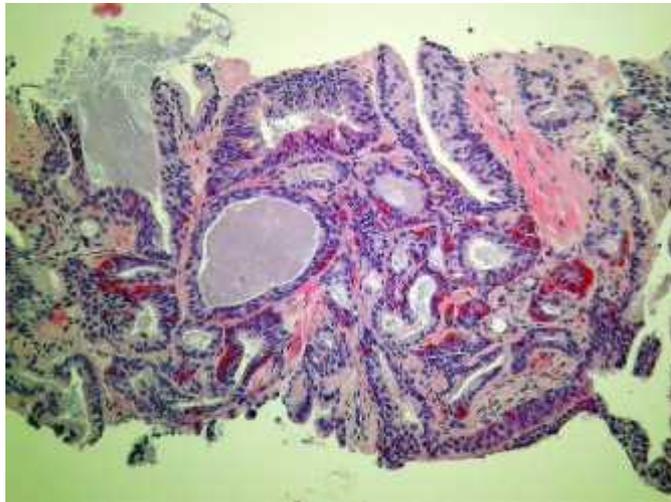
### **1.8. Procesamiento anatomopatológico de la pieza de prostatectomía radical**

#### Protocolo del Hospital Universitario Príncipe de Asturias

- Tras recibir la pieza de prostatectomía radical se pesa, se mide y se insufla formol en la misma. Se marca la superficie de la pieza con alguna de las tinciones disponibles para histología.
- Después de su fijación en formol al 10 % durante 24–48 horas se talla realizando secciones completas del 80–90% de la pieza, perpendicularmente a la superficie posterior (rectal) de la misma con un espesor de 7 mm. El ápex y la base de la próstata se talla perpendicularmente al resto, utilizando los casetes habituales.
- La inclusión en parafina se realiza en el procesador automático de tejidos.
- Diversas casas comerciales disponen de contenedores, cassettes, moldes, portaobjetos y cubreobjetos para este tamaño de muestras.

- La pinza portacassetes grandes se puede usar en cualquier micrótopo tipo Minot, adaptándose a los mismos de igual forma que los convencionales. Se realizan cortes a 4 micras, montándolos en portaobjetos de 75 x 50 mm.
- Se procede por último al desparafinado, hidratación y tinción de Hematoxilina - Eosina de forma manual o en teñidor automático en las baterías de tinción de rutina; quedando la muestra preparada para su estudio (**Figura 13**).

**Figura 13. Muestra preparada para su estudio**



- Informe emitido por el anatomopatólogo con la siguiente información:
  - Tipo de carcinoma
  - Puntuación de Gleason
  - Volumen del cáncer de próstata
  - Estadaje TNM (de acuerdo con el sistema de estadificación de la Unión Internacional contra el Cáncer) con especial énfasis en la presencia de extensión extracapsular.
  - Invasión linfocascular
  - Infiltración perineural
  - Estado de los márgenes quirúrgicos

## 2. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

### 2.1 Variables

Disponemos de variables **predictoras**, denominadas independientes y de variables **resultado**, denominadas variables dependientes. La variable resultado principal del estudio es la recidiva bioquímica.

Tipos de variables:

#### 2.1.1. Cuantitativas

- Edad al diagnóstico (años)
- PSA al diagnóstico (ng/ml)
- Tamaño de la pieza (cm<sup>3</sup>)
- PSA postoperatorio (ng/ml)
- PSA a los 6 meses de la cirugía (ng/ml)
- PSA en la recidiva bioquímica (ng/ml)

#### 2.1.2. Cualitativas dicotómicas:

- Antecedentes familiares de cáncer de próstata (no/si)
- Estadiaje clínico al diagnóstico ( $\leq$  T1c /  $>$  T1c)
- Grado de Gleason de la biopsia ( $<$  8 /  $\geq$  8)
- Estadiaje (T) de la pieza ( $<$  T3a /  $\geq$  3a)
- Grado de Gleason de la pieza ( $<$  8 /  $\geq$  8)
- Estadiaje ganglionar (N) de la pieza (negativo / positivo)
- Extensión extracapsular (no / si)
- Invasión de vesículas seminales (no / si)
- Invasión linfovascular (no / si)
- Infiltración perineural (no / si)
- Invasión del cuello vesical (no / si)
- Margen quirúrgico (negativo / positivo)
- Tipo de margen quirúrgico positivo (difuso posterolateral/focal posterolateral o apical)

- Número de márgenes (< 2 / ≥ 2)
- Recidiva bioquímica (no / si)
- Muerte por cáncer de próstata (no / si)
- Muerte por otras causas (no / si)
- Terapia hormonal precoz (no / si)
- Radioterapia adyuvante precoz (no / si)
- Tratamiento de la recidiva bioquímica mediante radioterapia (no / si)
- Tratamiento de la recidiva bioquímica mediante hormonoterapia (no / si)

#### 2.1.3. Cualitativas policotómicas

Para algún tipo de análisis algunas de las variables cualitativas muestran más de dos valores.

- Estadiaje clínico al diagnóstico (T1c, ≥ T2a-T2c, ≥ T3a)
- Estadiaje de la pieza (T2 a o b, T2 c, ≥T3a)
- Grado de Gleason de la biopsia o de la pieza (4-6, 7, ≥ 8)
- Periodo en el que se realizó la prostatectomía radical (1994 - 2000, 2001 - 2006, 2007 - 2011)
- Grupos pronósticos (0 y 1, 2 y 3, 4)
- Márgenes quirúrgicos (apicales, focales, difusos)
- Tratamiento de la recidiva bioquímica (nada/radioterapia/hormonoterapia)

#### 2.1.4. Transformación de variables

Para la realización de algunos análisis estadísticos las variables cuantitativas se recodificaron en variables cualitativas dicotómicas o policotómicas.

- Edad (< 60, 60-70, > 70)
- PSA al diagnóstico (≤ 10 / >10)
- PSA al diagnóstico (≤ 20 / >20)
- PSA al diagnóstico (4-10, 10-20, > 20)

## 2.2 Estadística descriptiva de las variables a estudio

La medida de tendencia central y de dispersión utilizada para expresar los resultados de las variables cuantitativas con distribución normal ha sido la media y la desviación estándar respectivamente.

La medida de tendencia central y de dispersión utilizada para expresar los resultados de las variables cuantitativas que no siguen una distribución normal ha sido la mediana y el rango intercuartílico [25 - 75] respectivamente.

Para describir la información contenida en las variables cualitativas se han utilizado los porcentajes o proporciones.

## 2.3 Distribución y análisis de las variables. Asociación de variables

Se ha usado un test paramétrico (usando datos con valores reales pertenecientes a un intervalo) para el análisis estadístico de las variables cuando estas cumplían las siguientes condiciones:

- Independencia
- Normalidad
- Homocedasticidad mediante el test de Levene
- Tamaño muestral  $> 30$

Se ha usado un **test no paramétrico** o de distribución libre, basado en los rangos de distribución de la variable (ordenación y recuento) cuando no se presuponía una distribución de probabilidad o cuando el test de hipótesis de la normalidad había dado significativo ( $p < 0,05$ ). El parámetro de centralización empleado en estos test ha sido la mediana y el de dispersión el rango intercuartílico (p25-75).

### 2.3.1. Variables cuantitativas

- Test paramétricos

Como test paramétrico para comparar las medias de dos muestras independientes se ha utilizado la **t de student**. Cuando se han comparado de forma paramétrica las medias de 3 o más muestras independientes se ha usado **ANOVA de un factor o de un vía**. A continuación hemos comparado las medias entre parejas de grupos, con la finalidad de identificar donde está la diferencia mediante un **análisis post-hoc**. El análisis posthoc utilizado ha sido el test de **Tukey**.

Para comparar medias de la variable dependiente, cuando las muestras se han podido clasificar atendiendo a más de un criterio (factor), en los que además hay más de una variable de agrupación se ha utilizado el test de **ANOVA de 2 factores** que ha permitido detectar el efecto individual de cada factor y la presencia de interacción entre ellos.

- Test no paramétricos

Como test no paramétrico equivalente a la t de Student se ha utilizado el test de la **U de Mann – Whitney**.

Como sustituto no paramétrico de ANOVA de un factor se ha utilizado el test de **Kruskal – Wallis** con corrección de **Bonferroni** para corregir los contrastes de hipótesis hechos dentro de los subgrupos.

### 2.3.2. Variables cualitativas

Para comparar las proporciones o porcentajes de las variables cualitativas o categóricas con la finalidad de ver si existe asociación entre ellas se ha usado como prueba de contraste de hipótesis el test de **ji-cuadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson**. El valor de la p o probabilidad de que las diferencias encontradas se deban al azar que se ha tomado como referencia es  $p < 0,05$ . Cuando ha procedido se muestra el valor de la p correspondiente al test de Fisher.

La magnitud de la asociación entre las variables se ha medido mediante la Odds Ratio (OR). Por último se muestra el intervalo de confianza de la razón de prevalencias al 95%.

## 2.4 Estudio del grado de concordancia

Para comparar el grado de concordancia entre el Grado de Gleason de la biopsia y el Grado de Gleason de la pieza se utilizó el Índice de Kappa simple junto a sus intervalos de confianza al 95%.

## 2.5 Estudio de las variables predictoras pronósticas de recidiva bioquímica, mortalidad por cáncer de próstata y mortalidad por cualquier causa

Se estudió tanto la asociación entre cada variable a estudio y la variable resultado (recidiva bioquímica, mortalidad por cáncer de próstata y mortalidad por cualquier causa) como el tiempo transcurrido hasta que se produjo la misma.

Asimismo ambos supuestos se analizaron de forma univariada y multivariada para predecir el comportamiento de cada una de las variables a estudio como factor pronóstico independiente de recidiva bioquímica.

### 2.5.1. Asociación entre variables predictoras y las variables resultado (recidiva bioquímica, mortalidad por cáncer de próstata o por otras causas) de forma univariada: Regresión logística binaria

La finalidad de la regresión logística fue modelar cómo influye en la probabilidad de aparición de un suceso dicotómico (recidiva bioquímica **sí** ó **no**), la presencia o no de diversos factores y el valor o nivel de los mismos.

Las variables predictoras cualitativas se dicotomizaron para su análisis.

Se realizó el análisis variable por variable de forma separada.

2.5.2. Asociación entre variables predictoras y recidiva bioquímica de forma multivariada: Análisis multivariado de regresión logística

Se realizó este análisis para buscar la odds ratio (OR) de la variable principal del estudio ajustada por las otras variables que hubieran causado modificación del efecto (interacción) o distorsión de la medida de la asociación existente entre otras dos variables (confusión).

En términos generales, se habla de confusión cuando existen diferencias importantes entre las estimaciones brutas de una asociación y las ajustadas por los posibles factores de confusión.

Un factor puede considerarse de confusión cuando su ajuste es responsable de un cambio de al menos un 10% en la magnitud de la diferencia entre las estimaciones ajustadas y las brutas.

Para el análisis multivariado, se introdujeron de forma manual las variables que habían resultado significativas en el modelo univariado, constituyendo un modelo “máximo”.

Se utilizó el “estadístico de Wald” como criterio de decisión de mantenimiento o retirada de una variable del modelo.

A partir de éste, se fue retirando una a una cada variable que no resultaba significativa en el test de Wald, hasta llegar al modelo final, que mejor se ajustaba.

2.5.3. Efecto independiente de las variables predictoras sobre la tasa de ocurrencia de recidiva bioquímica (tiempo hasta ocurrencia de recidiva bioquímica): Regresión de Cox

Se empleó el modelo de regresión de Cox asumiendo que el evento recidiva bioquímica era un suceso irreversible, que ocurría solo una vez por cada paciente y que la censura de determinados pacientes no era informativa.

Se introdujeron una a una todas las variables a estudio (análisis univariado), de modo que aquellas que resultaron significativas en el “test de Wald” entraron a formar parte del “modelo máximo” multivariado.

A partir de este modelo multivariado se fueron eliminando de forma manual aquellas variables no significativas en dicho test hasta alcanzar un “modelo final” que era el que mejor se ajustaba.

Como parámetro de asociación se muestra la “hazard ratio” (HR) ajustada también por otras variables que no hubieran causado modificación del efecto (interacción) o distorsión de la medida de asociación existente entre dos variables (confusión)

## 2.6 Análisis de supervivencia

Para una mejor comprensión de la ocurrencia del evento recidiva bioquímica y del tiempo transcurrido hasta la ocurrencia de la misma se realizó un análisis de supervivencia mediante el método de **Kaplan – Meier**.

Se asumió el evento recidiva bioquímica como un suceso que solo puede ocurrir una vez por cada sujeto y que marca un punto de no retorno. Se informó en el análisis de los sujetos censurados, como no informativos, asumiendo que la censura no estaba relacionada con el pronóstico potencial.

En la curvas de Kaplan – Meier se puede apreciar la pendiente de caída de la curva; lo que explica la velocidad a la que se produce el evento recidiva bioquímica para las distintas categorías de las variables y la supervivencia mediana; que es aquel tiempo en el que el 50 % de los sujetos pertenecientes a las distintas categorías de las variables no han presentado el evento recidiva bioquímica.

La comparación de las curvas de supervivencia se hizo mediante el test de Log – Rank.

## 2.7 Precisión de las mediciones

Además de las pruebas de significación estadística (contraste a favor o en contra de una hipótesis), siempre que fue posible se calculó el **intervalo de confianza** al 95% para conocer la precisión de las diferencias.

## RESULTADOS

---

## 1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA COHORTE

Se dispone de los datos de 972 prostatectomías radicales (PR) realizadas en nuestro centro desde enero de 1994 hasta diciembre de 2011. Del total, 31 pacientes se perdieron desde el inicio para el seguimiento tras no acudir nunca a revisión desde la fecha de cirugía; por lo que de ellos solo disponemos los datos clínicos y las características anatomopatológicas de la pieza de PR. La mediana de seguimiento de los pacientes ha sido de 40 meses (16 – 76).

En la **tabla 6** se muestran los datos de las variables cualitativas y cuantitativas clínicas y anatomopatológicas disponibles de los pacientes antes de la PR (variables preoperatorias).

**Tabla 6. Características cualitativas clínicas y anatomopatológicas preoperatorias.**

	n (%)	Media (desviación típica)	Mediana (rango intercuartílico)
<b>Antecedentes familiares cáncer de próstata</b>			
No	886 (91)		
Si	48 (9)		
<b>Estadíaje clínico</b>			
T1c	641 (66)		
≥ T2a – T2c	316 (32)		
≥ T3a	6 (0,62)		
<b>Grado de Gleason biopsia</b>			
Gleason ≤ 6	697 (71)		
Gleason = 7	155 (16)		
Gleason ≥ 8	44 (5)		
<b>Edad (años)</b>		64 (7)	65 (61-73)
<b>PSA al diagnóstico (ng/ml)</b>		9,76 (8.0)	7,29 (5,4- 10,6)

En la **tabla 7** se muestran los datos de las variables cualitativas obtenidas como información en la pieza de PR. El peso medio de la pieza de PR fue de 53 gramos.

**Tabla 7. Variables cualitativas obtenidas en la pieza de prostatectomía radical**

	n (%)
<b>Estadíaje pieza</b>	
T2a	269 (27)
T2b	106 (11)
T2c	380 (39)
T3a	126 (13)
T3b	73 (7)
T4	18 (2)
<b>Grado de Gleason pieza</b>	
≤ 6	552 (57)
= 7	314 (32)
≥ 8	95 (10)
<b>Estadíaje N pieza</b>	
Negativo	912 (98)
Positivo	16 (2)
<b>Invasión linfovascular</b>	
NO	811 (84)
SI	157 (16)
<b>Infiltración perineural</b>	
NO	402 (42)
SI	567 (58)
<b>Afectación del cuello vesical</b>	
NO	888 (98)
SI	18 (2)
<b>Tipo de margen quirúrgico</b>	
Negativo	684 (70)
Apical	46 (5)
Focal posterior o lateral	122 (13)
Difuso posterior o lateral	120 (12)

Con los datos del PSA al diagnóstico, Grado de Gleason de la pieza y estadiaje anatomopatológico de la misma se clasificó a los pacientes en los distintos subgrupos de la clasificación por grupos pronósticos.

Un 41% de los pacientes presentaban un estadiaje T2c en la pieza y/o su Grado de Gleason era  $\geq 8$ ; por lo que pertenecían al grupo pronóstico 2. Los datos se muestran en la **tabla 8**.

**Tabla 8. Grupos pronósticos (GP) con la información obtenida tras prostatectomía radical**

	GP 0	GP 1	GP 2	GP 3	GP 4
<b>n (%)</b>	168 (17)	177 (18)	402 (41)	188 (20)	33 (4)

En cuanto a los datos de seguimiento de los pacientes y los eventos ocurridos tras la cirugía se muestran en la **tabla 9 (a y b)** los datos referentes a las variables cualitativas y cuantitativas respectivamente.

Un 60% de los pacientes que recibieron terapia hormonal precoz tenían afectación ganglionar en el momento de la cirugía.

**Tabla 9. Variables cualitativas evaluadas en el seguimiento de los pacientes (a) y variables cuantitativas evaluadas en el seguimiento de los pacientes (b)**

a)

	n (%)
<b>Márgenes que marcan PSA en la primera determinación</b>	
Apicales	8 (9)
Focales	24 (25)
Difusos	63 (67)
<b>Recidiva bioquímica</b>	
NO	711 (77)
SI	230 (23)
<b>Tratamiento de la recidiva bioquímica</b>	
Radioterapia	122 (53)
Hormonoterapia	78 (34)
Ningún tratamiento	30 (13)
<b>Terapia hormonal precoz</b>	
NO	945 (97)
SI	27 (3)
<b>Radioterapia adyuvante precoz</b>	
NO	939 (96)
SI	33 (3)

b)

	Media (desviación típica)	Mediana (rango intercuartílico (p25-p75))
PSA postoperatorio (ng/ml)	0,11 (0,38)	0,04 (0,038-0,041)
PSA a los 6 meses (ng/ml)	0,13 (0,55)	0,04 (0,039-0,041)
PSA recidiva bioquímica	0,85 (1,29)	0,46 (0,34-0,76)

## 2. PERFIL ONCOLÓGICO DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A PROSTATECTOMÍA RADICAL EN FUNCIÓN DE SU EDAD AL DIAGNÓSTICO

Los 972 pacientes sometidos a prostatectomía radical se clasificaron en tres grupos atendiendo a la edad en la que fueron diagnosticados. En el grupo 1 se incluyeron los pacientes > 70 años, en el grupo 2 los pacientes entre 60 y 70 años y en el grupo 3 los pacientes < 60 años.

Se analizó el porcentaje en cada uno de los grupos de edad en relación al estadiaje clínico al diagnóstico, al Grado de Gleason de la biopsia, al estadiaje de la pieza y al Grado de Gleason de la pieza, encontrando sólo diferencias estadísticamente significativas entre la edad y el grado de Gleason de la pieza cuyo resultado se muestra en la **tabla 10**.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el PSA al diagnóstico (ng/ml) en función de los grupos de edad (10,8 [8,3] para el grupo de edad de > 70 años / 9,5 [8,3] para el grupo de edad 60-70 años / 9,3 [9,1] para el grupo de edad < 60 años).

**Tabla 10. Diferencias en el perfil oncológico de los pacientes en función del grupo de edad al diagnóstico**

Edad (años)	>70	60-70	<60	p
n (%)	213 (22)	544 (56)	212 (22)	
<b>Grado de Gleason de la pieza</b>				
≤ 6	100 (47)	329 (60)	127 (60)	
7	77 (37)	169 (31)	68 (33)	0,007
≥ 8	32 (15)	48 (9)	15 (7)	

Cuando se compararon por parejas de grupos de edad la variable Grado de Gleason de la pieza solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el **grupo de > 70** frente al de **60-70** ( $p=0,004$ ) y el **grupo de > 70** frente al de **< 60** ( $p=0,007$ ).

### 3. PSA AL DIAGNÓSTICO, ESTADIAJE CLÍNICO Y GRADO DE GLEASON DE LA BIOPSIA COMO PREDICTORES DEL ESTADIAJE DE LA PIEZA, EL GRADO DE GLEASON DE LA PIEZA Y LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS

#### 3.1. Asociación entre PSA al diagnóstico, estadiaje clínico al diagnóstico y Grado de Gleason de la biopsia con el estadiaje de la pieza. Análisis univariado

Se muestran en la **tabla 11** los resultados del PSA al diagnóstico, el estadiaje clínico al diagnóstico y el Grado de Gleason de la biopsia respecto al estadiaje de la pieza.

El PSA al diagnóstico (ng/ml) fue mayor en el grupo de pacientes con estadiaje de la pieza  $\geq$  T3a comparado con el grupo  $<$  T3a (13,2 [11,4] / 8,7 [7,1]);  $p < 0,001$ .

**Tabla 11. Resultados de la asociación de PSA al diagnóstico, estadiaje clínico al diagnóstico y Grado de Gleason de la biopsia con el estadiaje de la pieza. Análisis univariado**

	Estadiaje pieza		p	OR	IC 95%	
	< T3a n (%)	$\geq$ T3a n (%)			Inferior	Superior
<b>PSA diagnóstico</b>						
$\leq 10$	586 (58)	134 (63)		1		
10,01 – 20	137 (18)	67 (31)	$< 0,001$	2,4	1,8	2,2
$> 20$	30 (4)	31 (16)		3,9	3,2	7,0
<b>Estadiaje clínico al diagnóstico</b>						
$\leq T 1c$	544 (73)	97 (45)		1		
$> T 1c$	210 (27)	118 (56)	$< 0,001$	2,37	1,8	3,0
<b>Grado de Gleason de la biopsia</b>						
$\leq 6$	611 (81)	134 (61)		1		
7	115 (15)	57 (27)	$< 0,001$	4,1	2,4	6,9
$\geq 8$	25 (4)	26 (12)		4,4	2,6	8,4

### 3.2. Asociación entre PSA al diagnóstico, estadiaje clínico al diagnóstico y Grado de Gleason de la biopsia con el grado de Gleason de la pieza. Análisis univariado

El PSA al diagnóstico (ng/ml) fue mayor en el grupo de pacientes con grado de Gleason en la pieza  $\geq 8$  comparado con el grupo  $< 8$  (11,8 [8,8] / 9,4 [8,4]);  $p = 0,01$ .

En la **tabla 12** se muestran los resultados de PSA al diagnóstico, Grado de Gleason de la biopsia y estadiaje clínico al diagnóstico respecto al Grado de Gleason de la pieza.

**Tabla 12. Resultados de la asociación de PSA al diagnóstico, estadiaje clínico al diagnóstico y Grado de Gleason de la biopsia con el Grado de Gleason de la pieza. Análisis univariado**

	Grado de Gleason pieza			p	OR	IC 95%	
	$\leq 6$ n (%)	7 n (%)	$\geq 8$ n (%)			Inferior	Superior
<b>PSA diagnóstico</b>							
$\leq 10$	431 (78)	214 (68)	57 (60)		1		
10,01 – 20	202 (21)	81 (26)	26 (27)	$< 0,001$	1,6	1,02	2,7
$> 20$	28 (5)	19 (6)	12 (13)		2,8	1,4	5,7
<b>Estadiaje clínico al diagnóstico</b>							
$\leq T 1c$	400 (63)	195 (30)	42 (6)		1		
$> T 1c$	155 (48)	118 (37)	52 (16)	$< 0,001$	2,6	1,7	4,1
<b>Grado de Gleason de la biopsia</b>							
$\leq 6$	519 (67)	195 (26)	29 (4)		1		
7	29 (17)	113 (66)	29 (17)	$< 0,001$	5,0	2,9	8,6
$\geq 8$	8 (16)	6 (12)	37 (73)		6,5	3,2	13,3

### 3.3. Asociación entre PSA al diagnóstico, estadiaje clínico al diagnóstico y Grado de Gleason de la biopsia con los márgenes quirúrgicos. Análisis univariado

El PSA al diagnóstico (ng/ml) fue mayor en el grupo de pacientes con márgenes quirúrgicos positivos que en aquellos con márgenes quirúrgicos negativos (11,7 [10,9] / 8,9 [7,1]);  $p < 0,001$ ).

En la **tabla 13** se muestran los resultados del PSA al diagnóstico, estadiaje clínico al diagnóstico y Grado de Gleason de la biopsia respecto a la probabilidad de márgenes quirúrgicos positivos.

**Tabla 13. Resultados de la asociación de PSA al diagnóstico, estadiaje clínico al diagnóstico y Grado de Gleason de la biopsia con respecto a la probabilidad de márgenes quirúrgicos positivos. Análisis univariado**

	Márgenes quirúrgicos		p	OR	IC 95%	
	Negativos n (%)	Positivos n (%)			Inferior	Superior
<b>PSA diagnóstico</b>						
≤ 10	524 (77)	181 (26)		1		
10,01 – 20	130 (19)	74 (36)	< 0,001	1,64	1,1	2,2
> 20	29 (4)	32 (53)		3,19	1,8	5,4
<b>Estadiaje clínico al diagnóstico</b>						
≤ T 1c	493 (72)	148 (51)		1		
> T 1c	188 (28)	140 (49)	< 0,001	2,4	1,8	3,3
<b>Grado de Gleason de la biopsia</b>						
≤ 6	540 (80)	205 (53)		1		
7	111 (16)	61 (16)	< 0,001	1,4	1,1	2,0
≥ 8	29 (4)	22 (31)		1,9	1,01	3,5

### 3.4. Análisis multivariado para la variable estadiaje de la pieza

Se realizó un análisis de regresión logística multivariado para predecir la ocurrencia de un estadiaje de la pieza  $\geq$  T3a en las variables PSA al diagnóstico, Grado de Gleason de la biopsia y estadiaje clínico al diagnóstico.

En la **tabla 14** se muestran los resultados del modelo final de la regresión logística.

**Tabla 14. Análisis multivariado para la variable estadiaje de la pieza. Modelo final**

	p	OR	IC 95%	
			Inferior	Superior
<b>PSA diagnóstico</b>				
$\leq 10$		1		
10,01 – 20	< 0,001	2,1	1,4	3,1
> 20	< 0,001	3,8	2,1	6,7
<b>Estadiaje clínico al diagnóstico</b>				
$\leq$ T 1c		1		
> T 1c	< 0,001	2,5	1,8	3,4
<b>Grado de Gleason de la biopsia</b>				
$\leq 6$		1		
7	< 0,001	1,9	1,2	2,8
$\geq 8$	< 0,001	3,5	1,8	6,5

### 3.5. Análisis multivariado para la variable grado de Gleason de la pieza

Se realizó un análisis multivariado de regresión logística para predecir la ocurrencia de un Grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$  para las variables PSA al diagnóstico, grado de Gleason de la biopsia y estadiaje clínico al diagnóstico.

En la **tabla 15** se muestran los resultados del modelo final de la regresión logística.

**Tabla 15. Análisis multivariado para la variable Grado de Gleason de la pieza**

	p	OR	IC 95%	
			Inferior	Superior
<b>Estadiaje clínico al diagnóstico</b>				
$\leq T 1c$		1		
$> T 1c$	0,01	1,8	1,1	3,0
<b>Grado de Gleason de la biopsia</b>				
$\leq 6$		1		
7	$< 0,001$	4,7	2,7	8,2
$\geq 8$	$< 0,001$	5,5	2,6	11,4

### 3.6. Análisis multivariado para la variable margen quirúrgico positivo

Se realizó un análisis multivariado de regresión logística para predecir la ocurrencia de márgenes quirúrgicos positivos para las variables PSA al diagnóstico, Grado de Gleason de la biopsia y estadiaje clínico al diagnóstico.

En la **tabla 16** se muestran los resultados del modelo final de la regresión logística.

**Tabla 16. Análisis multivariado para la variable margen quirúrgico positivo.**

	p	OR	IC 95%	
			Inferior	Superior
<b>PSA diagnóstico</b>				
≤ 10		1		
10,01 – 20	< 0,001	1,5	1,08	2,1
> 20	0,001	2,5	1,5	4,4
<b>Estadiaje clínico al diagnóstico</b>				
≤ T 1c		1		
> T 1c	< 0,001	2,2	1,69	3,0

### 3.7. Nomograma predictor de estadiaje de la pieza $\geq$ T3a o de extensión extracapsular

Se realizó un modelo predictivo multivariante de probabilidad de estadiaje de la pieza  $\geq$  T3a o extensión extracapsular en la muestra mediante la elaboración de un nomograma a partir de las variables estadiaje clínico al diagnóstico, PSA al diagnóstico y Grado de Gleason de la biopsia. Se presentan los datos de probabilidad, exactitud, discriminación y validez del modelo.

Se muestra en la **tabla 17** la probabilidad (%) de estadiaje de la pieza  $\geq$  T3a o extensión extracapsular.

**Tabla 17. Probabilidad de extensión extracapsular (%)**

Grado de Gleason biopsia	Estadiaje clínico diagnóstico	PSA al diagnóstico (ng/ml)		
		4-10	10-20	$\geq 20$
2-6	$\leq$ T1c	12	20	31
	$>$ T1c	23	42	57
7	$\leq$ T1c	10	39	60
	$>$ T1c	34	70	72
$\geq 8$	$\leq$ T1c	8	49	78
	$>$ T1c	37	80	86

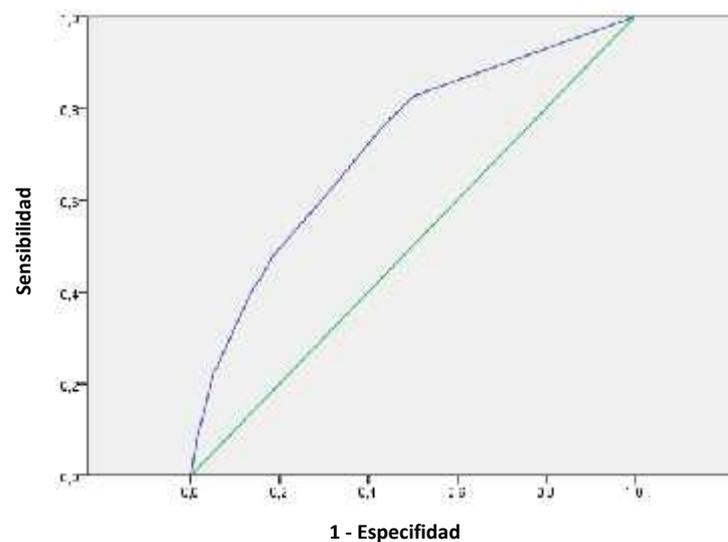
En la **tabla 18** se muestra la exactitud global y la validez del modelo para distintos puntos de corte.

**Tabla 18. Exactitud global y validez del modelo**

Puntos de Corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo positivo (%)	Valor predictivo negativo (%)	% global de aciertos
22%	65	66	82	86	66
25%	48	82	43	84	74
29%	46	83	43	84	74
50%	18	96	57	80	78

En la **figura 14** se muestra la discriminación mediante el área bajo la curva de rendimiento diagnóstico (ROC). El área bajo la curva es de 0,71 [0,67 – 0,75].

**Figura 14. Curva ROC**



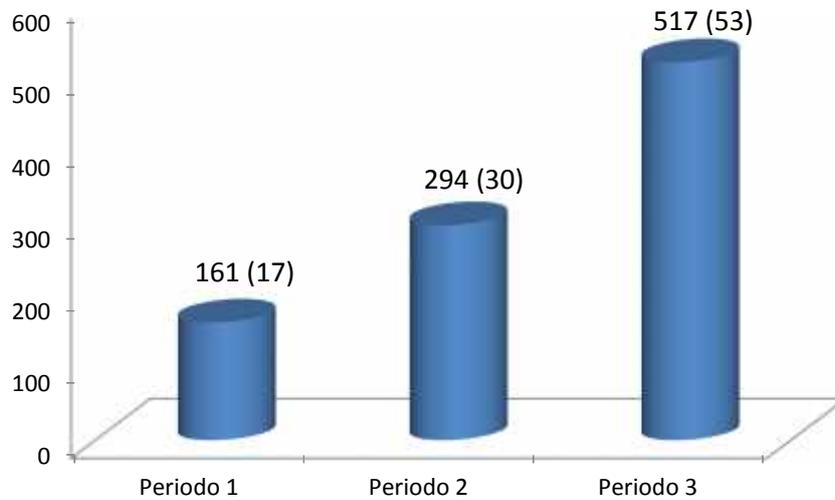
#### 4. DIFERENCIAS EN EL PERFIL ONCOLÓGICO Y EN LOS RESULTADOS DE LA PROSTATECTOMÍA RADICAL A LO LARGO DEL TIEMPO

Los 972 pacientes de la cohorte operados entre enero de 1994 y diciembre de 2011 fueron asignados a los siguientes periodos en función de la fecha en que se realizó la cirugía:

- **Periodo 1:** pacientes operados desde enero de 1994 hasta diciembre de 2000.
- **Periodo 2:** pacientes operados desde enero de 2001 hasta diciembre de 2006.
- **Periodo 3:** pacientes operados desde enero de 2007 hasta diciembre de 2011.

En la **figura 15** se muestra el número de prostatectomías radicales realizadas en los tres periodos.

**Figura 15. Número (%) de prostatectomías radicales realizadas en cada periodo**



#### 4.1. Análisis de variables preoperatorias en los distintos periodos

Se analizaron determinadas variables clínicas y anatomopatológicas referentes al paciente y previas a la prostatectomía radical, para ver, si existía alguna diferencia entre ellas en los distintos periodos analizados.

En la **tabla 19** se muestran los resultados de las variables preoperatorias.

**Tabla 19. Resultados de variables preoperatorias. Variables cualitativas**

	Periodo 1 n (%)	Periodo 2 n (%)	Periodo 3 n (%)	p
<b>Edad</b>				
≤ 60	31 (20)	64 (22)	117 (22)	
60 – 70	94 (58)	169 (57)	284 (55)	0,12
> 70	36 (22)	61 (21)	116 (22)	
<b>PSA diagnóstico</b>				
≤ 10	90 (56)	221 (75)	394 (76)	
10,01 - 20	47 (30)	62 (21)	95 (18)	< 0,001
> 20	22 (14)	11 (4)	28 (6)	
<b>Grado de Gleason biopsia</b>				
≤ 6	134 (83)	214 (73)	397 (77)	
7	16 (7)	60 (21)	96 (18)	0,02
≥ 8	11 (7)	19 (6)	21 (5)	
<b>Estadaje clínico al diagnóstico</b>				
≤ T1c	89 (55)	179 (61)	373 (72)	< 0,001
> T1c	72 (45)	112 (39)	144 (28)	
<b>Edad (años)</b>	64	64	65	0,37
<b>PSA diagnóstico (ng/ml)</b>	12,97	9,20	9,10	<0,001

Cuando se compararon por parejas de periodos el PSA al diagnóstico se encontró una diferencia estadísticamente significativa al comparar el **Periodo 1** frente al **2** y el **Periodo 1** frente a **3**; en ambos casos  $p < 0,001$ .

#### **4.2. Análisis de las variables anatomopatológicas en la pieza de prostatectomía radical en los distintos periodos**

Se analizaron determinadas variables anatomopatológicas de la pieza de prostatectomía radical, para ver, si existía alguna diferencia entre ellas en los distintos periodos analizados.

En la **tabla 20** se muestran los resultados de las variables analizadas en la pieza de prostatectomía radical. La media de tamaño de la pieza de prostatectomía radical fue de 54,4 gramos para el periodo 1, de 50,5 gramos para el periodo 2 y de 54,8 gramos para el periodo 3 ( $p < 0,04$ ).

**Tabla 20. Resultados de las variables anatomopatológicas en la pieza de prostatectomía radical**

	Periodo 1 n (%)	Periodo 2 n (%)	Periodo 3 n (%)	p
<b>Estadíaie pieza</b>				
T2a, T2b	68 (42)	124 (42)	183 (36)	
T2c	50 (31)	92 (32)	238 (64)	< 0,001
≥ T3a	43 (27)	78 (26)	96 (18)	
<b>Grado de Gleason pieza</b>				
≤ 6	126 (78)	187 (64)	243 (48)	
7	22 (14)	77 (26)	215 (42)	< 0,001
≥ 8	12 (8)	28 (10)	55 (10)	
<b>Infiltración perineural</b>				
NO	62 (39)	115 (40)	225 (43)	0,09
SI	98 (61)	177 (60)	292 (56)	
<b>Infiltración linfovascular</b>				
NO	122 (76)	238 (82)	451 (87)	0,002
SI	38 (24)	53 (18)	66 (13)	
<b>Estadíaie N pieza</b>				
Negativo	150 (94)	264 (98)	498 (99)	< 0,001
Positivo	9 (6)	4 (2)	3 (1)	
<b>Márgenes quirúrgicos</b>				
Negativos	123 (76)	203 (69)	358 (70)	0,13
Positivos	38 (24)	91 (31)	159 (30)	
<b>Tipo de margen positivo</b>				
Apical	3 (8)	10 (11)	33 (21)	
Focal posterolateral	15 (40)	50 (55)	69 (44)	0,01
Difuso posterolateral	20 (52)	31 (34)	57 (35)	

### 4.3 Análisis de las variables postoperatorias en los distintos periodos

Se analizaron como variables postoperatorias el PSA postoperatorio (primera determinación de PSA tras prostatectomía radical) y la presencia o no de recidiva bioquímica, para ver si existía alguna diferencia entre ellas, en los distintos periodos analizados. La cifra de PSA postoperatoria (ng/ml) fue significativamente menor en el tercer periodo comparado con el segundo y el primero (0,09 / 0,12 / 0,17) respectivamente;  $p < 0,001$ .

En la **tabla 21** se muestran los resultados de la variable recidiva bioquímica.

**Tabla 21. Resultado de la variable recidiva bioquímica**

	Periodo 1 n (%)	Periodo 2 n (%)	Periodo 3 n (%)	p
<b>Recidiva bioquímica</b>				
NO	98 (62)	181 (64)	432 (86)	< 0,001
SI	59 (38)	101 (35)	70 (14)	

Se analizó también si el PSA al diagnóstico (ng/ml) había sido distinto por periodos en función de que los pacientes presentaran recidiva bioquímica o no. El análisis de las variables se hizo mediante el test de ANOVA de dos factores. El PSA al diagnóstico fue distinto en los pacientes que recidivaron de los que no lo hicieron (12,7 [12,27] / 8,81 [6,7]);  $p < 0,001$ . El PSA al diagnóstico (ng/ml) disminuyó desde el primer hasta el tercer periodo (12,97 / 9,2 / 9,1);  $p < 0,001$ .

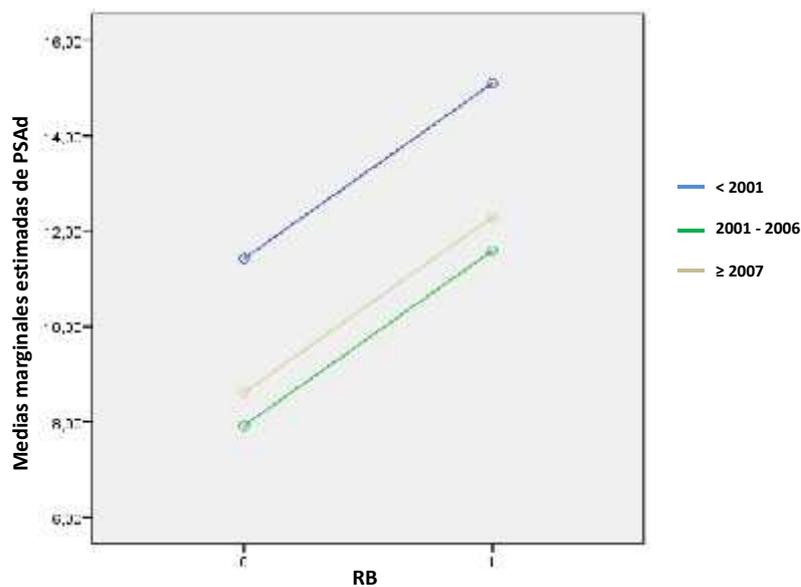
En la **tabla 22** se muestran los resultados de la importancia del PSA al diagnóstico en los distintos periodos y en la recidiva bioquímica.

**Tabla 22. Resultados de la influencia de los periodos y de la recidiva bioquímica en el PSA al diagnóstico**

	p
Recidiva bioquímica	<0,001
Periodo 1, Periodo 2, Periodo 3	<0,001
Recidiva bioquímica * Periodo	0,84

En la **figura 16** se muestran los efectos de la recidiva bioquímica y de los periodos en el PSA al diagnóstico. La diferencia entre el PSA al diagnóstico de los pacientes con recidiva bioquímica o sin ella es independiente del periodo, no existiendo interacción entre ambas.

**Figura 16. Efecto de la recidiva bioquímica y de los periodos en el PSA al diagnóstico**



## 5. ASOCIACION ENTRE LA PRESENCIA DE INFILTRACIÓN PERINEURAL, Y LAS VARIABLES PREOPERATORIAS, DE LA PIEZA DE PROSTATECTOMÍA RADICAL Y POSTOPERATORIAS DE INTERES

De los 972 pacientes sometidos a prostatectomía radical, 546 (60%) presentaban infiltración perineural (IPN).

### 5.1. Asociación entre IPN y las variables preoperatorias

Se analizaron la edad al diagnóstico y el PSA al diagnóstico. Un 33% de pacientes con IPN se diagnosticaron con un PSA > 10 ng/ml frente a un 20 % de pacientes sin IPN,  $p < 0,001$ ; OR e IC 95%: 1,8 (1,4 – 2,5).

Los resultados se muestran en la **tabla 23**.

**Tabla 23. Asociación entre IPN y determinadas variables preoperatorias**

	IPN (NO)	IPN (SI)	p
PSA diagnóstico (ng/ml); $x \pm DE$	8,63 $\pm$ 6,9	10,59 $\pm$ 9,4	<0,001
Edad (años); $x \pm DE$	64 $\pm$ 8,0	64 $\pm$ 6,9	0,58

### 5.2. Asociación entre IPN y las variables anatomopatológicas de la pieza de prostatectomía radical

En la **tabla 24** se muestra el resultado de la asociación entre IPN y las variables anatomopatológicas de interés de la pieza de prostatectomía radical.

**Tabla 24. Asociación entre IPN y las variables anatomopatológicas de la pieza de prostatectomía radical**

	IPN (NO)	IPN (SI)	p	OR	IC 95%	
	n=389 (40%) n (%)	n=546 (60%) n (%)			Inferior	Superior
<b>Extensión extracapsular</b>						
NO	384 (95)	394 (70)	< 0,001	9,3	5,6	15,5
SI	18 (5)	173 (30)				
<b>Invasión de vesículas seminales</b>						
NO	400 (99)	486 (85)	< 0,001	33	8,0	136
SI	2 (1)	81 (14)				
<b>Grado de Gleason de la pieza</b>						
< 8	379 (96)	488 (86)	< 0,001	3,8	2,2	6,6
≥ 8	16 (4)	79 (14)				
<b>Márgenes quirúrgicos</b>						
Negativos	345 (86)	337 (60)	< 0,001	4,1	2,9	5,7
Positivos	57 (14)	230 (40)				
<b>Número de márgenes</b>						
< 2	48 (84)	138 (60)	< 0,001	3,5	1,6	7,5
≥ 2	9 (16)	92 (40)				
<b>Invasión linfovascular</b>						
NO	392 (97)	419 (74)	< 0,001	13	7,1	26
SI	10 (3)	147 (26)				
<b>Estadaje N de la pieza</b>						
Negativo	378 (99)	531 (97)	0,04	10,6	1,4	81
Positivo	1 (1)	15 (3)				

### 5.3. Asociación entre IPN y las variables postoperatorias

Se produjeron 174 recidivas bioquímicas entre los 546 pacientes con IPN (30%) y 54 recidivas bioquímicas entre los 389 pacientes sin IPN (13%);  $p < 0,001$ .

En la **tabla 25** se muestra el resultado de la asociación entre IPN y las variables postoperatorias.

**Tabla 25. Asociación entre IPN y las variables postoperatorias**

	IPN (NO)	IPN (SI)	p
<b>PSA postoperatorio</b> (ng/ml); $x \pm DE$	0,053 $\pm$ 0,07	0,16 $\pm$ 0,49	<0,001
<b>PSA 6 meses</b> (ng/ml); $x \pm DE$	0,07 $\pm$ 0,16	0,17 $\pm$ 0,72	0,002

## 6. ASOCIACION ENTRE LA PRESENCIA DE INVASIÓN LINFOVASCULAR, Y VARIABLES PREOPERATORIAS, DE LA PIEZA DE PROSTATECTOMÍA RADICAL Y POSTOPERATORIAS DE INTERÉS

De los 972 pacientes sometidos a prostatectomía radical se encontró en el análisis patológico de la pieza invasión linfovascular (ILV) en 157 de ellos (16%).

### 6.1. Asociación entre la presencia de ILV y las variables preoperatorias

La media de edad (años) de los pacientes no difería entre el grupo con ILV y el grupo sin ILV (65 / 64;  $p = 0,45$ ). Los niveles de PSA al diagnóstico (ng/ml) diferían de forma significativa ( $p < 0.001$ ) en el grupo de pacientes con ILV comparado con el grupo que no presentaba ILV (14,29  $\pm$  12,45 / 8,9  $\pm$  7,24).

## 6.2. Asociación entre ILV y variables anatomopatológicas de la pieza de prostatectomía radical

En la **tabla 26** se muestran los resultados de la asociación entre la presencia o ausencia de ILV y las variables anatomopatológicas en la pieza de prostatectomía radical con su odds ratio.

**Tabla 26. Relación entre ILV y las variables anatomopatológicas de la pieza de prostatectomía radical**

	ILV (NO)	ILV (SI)	p	OR	IC 95%	
	n=811 (84%)	n=157 (16%)			Inferior	Superior
	n (%)	n (%)				
<b>Extensión extracapsular</b>						
NO	715 (89)	62 (39)	< 0,001	11,4	7,7	16,7
SI	96 (11)	95 (61)				
<b>Invasión de vesículas seminales</b>						
NO	788 (97)	98 (62)	< 0,001	20,62	12,1	34,8
SI	23 (3)	59 (38)				
<b>Grado de Gleason de la pieza</b>						
< 8	753 (93)	113 (72)	< 0,001	5,5	3,5	8,6
≥ 8	52 (7)	43 (28)				
<b>Estadaje N pieza</b>						
Negativo	766 (99)	142 (93)	< 0,001	11,8	4,0	34,6
Positivo	5 (1)	11 (7)				
<b>Márgenes quirúrgicos</b>						
Negativos	618 (77)	63 (40)	< 0,001	4,77	3,3	6,8
Positivos	193 (23)	94 (60)				
<b>Número de márgenes</b>						
< 2	148 (77)	38 (40)	< 0,001	4,84	2,8	8,2
≥ 2	45 (23)	56 (60)				

### 6.3. Asociación entre ILV y las variables postoperatorias

Se produjeron 73 recidivas bioquímicas en los pacientes que presentaban ILV (46%) y 157 en los pacientes sin ILV (20%);  $p < 0,001$ ; OR 3,8 [2,7 – 5,6].

Los resultados de las variables cuantitativas postoperatorias se muestran en la **tabla 27**.

**Tabla 27. Asociación entre ILV y las variables postoperatorias**

	ILV (NO)	ILV (SI)	p
PSA postoperatorio (ng/ml); $x \pm DE$	0,07 $\pm$ 0,24	0,34 $\pm$ 0,7	<0,001
PSA 6 meses (ng/ml); $x \pm DE$	0,08 $\pm$ 0,18	0,43 $\pm$ 1,3	0,006

## 7. PERFIL ONCOLÓGICO DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DEL GRADO DE GLEASON DE LA PIEZA DE PROSTATECTOMÍA RADICAL (< 8 frente a $\geq 8$ ). RELACIÓN CON LOS VALORES DE PSA AL DIAGNÓSTICO

Tras analizar el Grado de Gleason de la pieza en las 972 prostatectomías radicales de la cohorte hubo 95 casos (10%) cuyo grado de Gleason fue  $\geq 8$  y 877 pacientes presentaban un grado de Gleason de la pieza  $< 8$ .

La mediana de seguimiento de los pacientes con grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$  fue de 36 meses (p25=13 –p75= 64).

### 7.1. Asociación del Grado de Gleason de la pieza con las variables anatomopatológicas de interés de la pieza de prostatectomía radical

En la **tabla 28** se muestran los resultados de la asociación del grado de Gleason de la pieza con las variables de interés de la pieza de prostatectomía radical.

**Tabla 28. Asociación del Grado de Gleason de la pieza con las variables anatomopatológicas de interés de la pieza de prostatectomía radical**

	Grado Gleason pieza < 8 n (%)	Grado Gleason pieza ≥ 8 n (%)	p	OR	IC 95%	
					Inferior	Superior
<b>Estadía de la pieza</b>						
< T3a	711 (88)	44 (61)	< 0,001	4,6	2,7	7,7
≥ T3a	98 (12)	28 (39)				
<b>Invasión linfovascular</b>						
NO	759 (87)	52 (55)	< 0,001	5,5	3,5	8,6
SI	114 (13)	43 (45)				
<b>Infiltración perineural</b>						
NO	386 (44)	16 (17)	< 0,001	3,9	2,2	6,7
SI	488 (56)	79 (83)				
<b>Infiltración de vesículas seminales</b>						
NO	815 (93)	73 (77)	< 0,001	3,9	2,3	6,8
SI	62 (7)	22 (23)				
<b>Estadía N de los ganglios</b>						
Negativo	825 (99)	87 (94)	0,004	4,3	1,4	12,6
Positivo	11 (1)	5 (6)				
<b>Márgenes quirúrgicos</b>						
Negativo	633 (73)	44 (46)	< 0,001	3,2	2,1	4,7
Positivo	237 (27)	51 (54)				

## 7.2. Asociación del Grado de Gleason de la pieza con las variables postoperatorias de interés.

En la **tabla 29 (a y b)** se muestra la asociación del grado de Gleason de la pieza con las variables cualitativas y cuantitativas postoperatorias de interés. La supervivencia global fue de 93% para el grupo de Grado de Gleason < 8 y del 91% para el grupo de Grado de Gleason  $\geq 8$ .

**Tabla 29. Asociación del grado de Gleason de la pieza con las variables cualitativas postoperatorias (a) y con las variables cuantitativas postoperatorias (b)**

a)	Grado Gleason	Grado Gleason	p	OR	IC 95%	
	pieza < 8 n (%)	pieza $\geq 8$ n (%)			Inferior	Superior
<b>Recidiva bioquímica</b>						
NO	651 (77)	60 (65)	0,01	1,7	1,1	2,7
SI	198 (23)	32 (35)				
<b>Tratamiento de la recidiva bioquímica</b>						
Radioterapia	107 (62)	15 (55)	0,07	1,2	0,5	2,9
Hormonoterapia	66 (38)	12 (45)				
<b>Terapia hormonal precoz</b>						
NO	857 (98)	88 (93)	0,004	3,4	1,4	8,2
SI	20 (2)	7 (7)				
<b>Radioterapia adyuvante precoz</b>						
Negativo	854 (97)	85 (90)	<0,001	4,3	2,0	9,4
Positivo	23 (3)	10 (10)				
<b>Mortalidad</b>						
Muertos por cáncer de próstata	5 (1)	2 (2)	0,76	0,28	0,04	1,7
Muertos por otras causas	52 (6)	6 (7)				

<b>b)</b>	<b>Mediana (p25 – p75)</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>		
Gleason < 8	64 (60-69)	0,01
Gleason ≥ 8	67 (63-71)	
<b>PSA postoperatorio (ng/ml)</b>		
Gleason < 8	0,04 (0,04 – 0,04)	< 0,001
Gleason ≥ 8	0,10 (0,04 – 0,19)	
<b>PSA 6 meses de la cirugía (ng/ml)</b>		
Gleason < 8	0,04 (0,04 – 0,04)	0,01
Gleason ≥ 8	0,2 (0,04 – 0,29)	
<b>PSA recidiva bioquímica (ng/ml)</b>		
Gleason < 8	0,43 (0,34 – 0,70)	0,002
Gleason ≥ 8	0,55 (0,42 – 1,16)	

### 7.3. Asociación entre los distintos valores de PSA al diagnóstico en pacientes con grado de Gleason de la pieza ≥ 8 y las variables de interés

Para ello se establecieron tres grupos de PSA al diagnóstico:

- Grupo 1: PSA al diagnóstico > 20
- Grupo 2: PSA al diagnóstico 10 – 20
- Grupo 3: PSA al diagnóstico ≤ 10

### 7.3.1 PSA postoperatorio

El PSA postoperatorio fue mayor en los pacientes con Grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$ . Aquellos pacientes con PSA al diagnóstico más elevado tenían también mayores cifras de PSA postoperatorio.

Los resultados se muestran en la **tabla 30**.

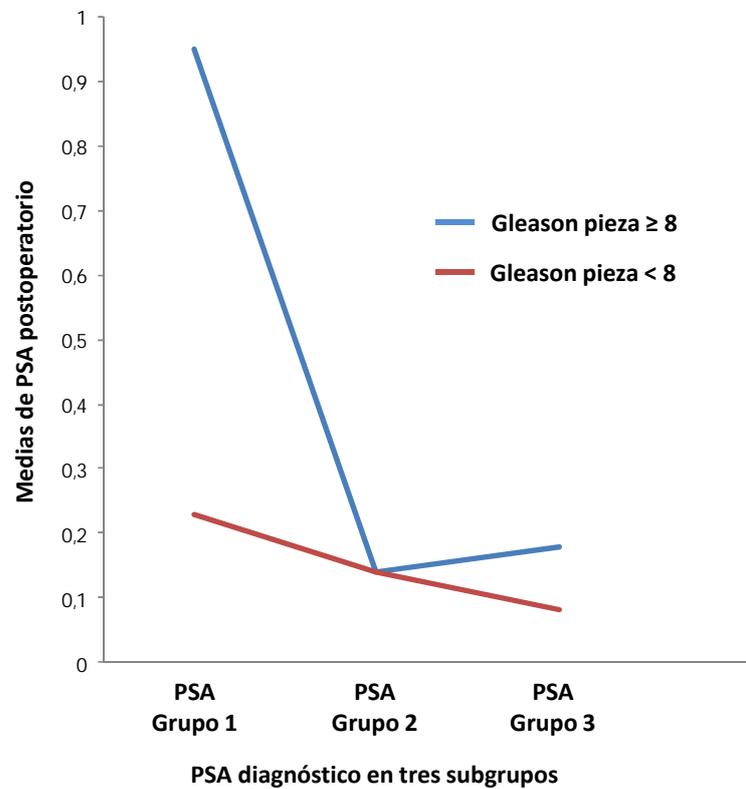
**Tabla 30. Diferencias en el PSA postoperatorio en función del PSA al diagnóstico y del grado de Gleason de la pieza**

	PSA postoperatorio (ng/ml)		p
	Grado de Gleason pieza < 8	Grado de Gleason pieza $\geq 8$	
<b>PSA diagnóstico (ng/ml)</b>			
$\leq 10$	0,08	0,17	
10 – 20	0,14	0,14	< 0,001
> 20	0,23	0,95	
	Análisis Posthoc		p
<b>Grupos PSA diagnóstico</b>			
Grupo 1 vs 2			<0,001
Grupo 1 vs 3			<0,001
Grupo 2 vs 3			0,30
<b>Grado de Gleason pieza</b>			
< 8 / $\geq 8$	0,10 / 0,26		0,02

Se analizó, además del efecto individual de cada uno de los factores sobre el PSA postoperatorio (PSA al diagnóstico codificado en tres subgrupos y Grado de Gleason de la pieza) la presencia de interacción entre ellos, encontrando un efecto estadísticamente significativo de cada variable de forma individual y de su interacción; todas ellas  $< 0,001$ .

En la **figura 17** se muestra el resultado de la interacción entre los factores (PSA diagnóstico en tres subgrupos y grado de Gleason de la pieza) y la variable resultado (PSA postoperatorio).

**Figura 17. Resultado de la interacción**



### 7.3.2 PSA a los 6 meses

El PSA a los 6 meses fue mayor en los pacientes con Grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$ . Aquellos pacientes con PSA al diagnóstico más elevado tenían también mayores cifras de PSA postoperatorio.

Los resultados se muestran en la **tabla 31**.

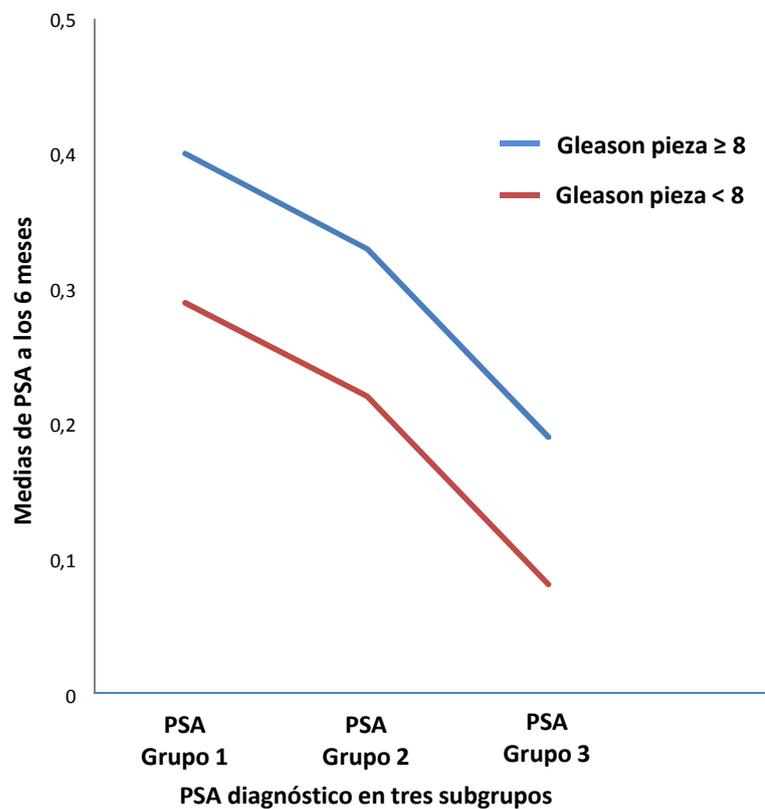
**Tabla 31. Diferencias en el PSA a los 6 meses en función del PSA al diagnóstico y del Grado de Gleason de la pieza**

	PSA 6 meses (ng/ml)		p
	Grado de Gleason pieza < 8	Grado de Gleason pieza $\geq 8$	
<b>PSA diagnóstico (ng/ml)</b>			
$\leq 10$	0,07	0,22	
10 – 20	0,25	0,15	< 0,001
> 20	0,21	0,81	
	Análisis Posthoc		p
<b>Grupos PSA diagnóstico</b>			
Grupo 1 vs 2			0,026
Grupo 1 vs 3			0,004
Grupo 2 vs 3			0,02
<b>Grado de Gleason pieza</b>			
< 8 / $\geq 8$	0,12 / 0,25		0,02

Se analizó, además del efecto individual de cada uno de los factores sobre el PSA a los 6 meses (PSA al diagnóstico codificado en tres subgrupos y grado de Gleason de la pieza) la presencia de interacción entre ellos. Solo se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el PSA a los 6 meses en los tres grupos de PSA al diagnóstico;  $p=0,001$ .

En la **figura 5** se muestra el resultado de la ausencia de interacción entre los factores (PSA al diagnóstico en tres subgrupos y grado de Gleason de la pieza) y la variable resultado (PSA a los 6 meses).

**Figura 18. Resultado de la ausencia de interacción**



### 7.3.3 Variables anatomopatológicas de la pieza de prostatectomía radical

En la **tabla 32** se muestra el resultado de la asociación entre el PSA al diagnóstico en función de los tres grupos de PSA establecidos y la variable estadiaje de la pieza de prostatectomía radical.

**Tabla 32. Asociación entre el PSA al diagnóstico en función de los tres grupos de PSA establecidos y el estadiaje de la pieza**

	Estadiaje pieza	Estadiaje pieza	p	OR	IC 95%	
	< T3a n (%)	≥ T3a n (%)			Inferior	Superior
<b><u>PSA &gt; 20</u></b>						
<b>Grado de Gleason pieza</b>						
< 8	27 (55)	22 (45)	0,006	2,2	1,8	6,0
≥ 8	36 (25)	9 (75)				
<b><u>PSA 10-20</u></b>						
<b>Grado de Gleason pieza</b>						
< 8	126 (70)	52 (30)	0,04	1,6	1,02	2,6
≥ 8	11 (42)	15 (58)				
<b><u>PSA ≤ 10</u></b>						
<b>Grado de Gleason pieza</b>						
< 8	556 (85)	92 (15)	< 0,001	1,6	1,2	2,0
≥ 8	30 (52)	27 (48)				

En la **tabla 33** se muestra el resultado de la asociación entre el PSA al diagnóstico en función de los tres grupos de PSA establecidos y la variable invasión linfovascular.

**Tabla 33. Asociación entre el PSA al diagnóstico en función de los tres grupos de PSA establecidos y la invasión linfovascular**

	Invasión linfovascular	Invasión linfovascular	p	OR	IC 95%	
	NO n (%)	SI n (%)			Inferior	Superior
<b><u>PSA &gt; 20</u></b>						
<b>Grado de Gleason pieza</b>						
< 8	32 (65)	9 (35)	0,01	2,6	1,09	7,1
≥ 8	3 (25)	17 (75)				
<b><u>PSA 10-20</u></b>						
<b>Grado de Gleason pieza</b>						
< 8	142 (80)	35 (20)	< 0,001	1,7	1,1	2,6
≥ 8	14 (50)	14 (50)				
<b><u>PSA ≤ 10</u></b>						
<b>Grado de Gleason pieza</b>						
< 8	583 (90)	62 (10)	< 0,001	1,4	1,1	1,6
≥ 8	37 (65)	20 (35)				

En la **tabla 34** se muestra el resultado de la asociación entre el PSA al diagnóstico en función de los tres grupos de PSA establecidos y la variable infiltración perineural.

**Tabla 34. Resultado de la asociación entre el PSA al diagnóstico en función de los tres grupos de PSA establecidos y la infiltración perineural**

	Infiltración perineural NO n (%)	Infiltración perineural SI n (%)	p	OR	IC 95%	
					Inferior	Superior
<b><u>PSA &gt; 20</u></b>						
<b>Grado de Gleason pieza</b>						
< 8	18 (36)	31 (63)	0,01	2,6	1,5	4,7
≥ 8	0 (0)	12 (100)				
<b><u>PSA 10-20</u></b>						
<b>Grado de Gleason pieza</b>						
< 8	60 (34)	118 (66)	0,03	1,7	1,02	6,8
≥ 8	3 (11)	23 (88)				
<b><u>PSA ≤ 10</u></b>						
<b>Grado de Gleason pieza</b>						
< 8	306 (47)	339 (52)	< 0,001	1,4	1,2	3,3
≥ 8	13 (23)	44 (77)				

En la **tabla 35** se muestra el resultado de la asociación entre el PSA al diagnóstico en función de los tres grupos de PSA establecidos y la variable márgenes quirúrgicos.

**Tabla 35. Resultado de la asociación entre el PSA al diagnóstico en función de los tres grupos de PSA establecidos y los márgenes quirúrgicos**

	Márgenes quirúrgicos NO n (%)	Márgenes quirúrgicos SI n (%)	p	OR	IC 95%	
					Inferior	Superior
<b>PSA 20</b>						
<b>Grado de Gleason pieza</b>						
< 8	77 (57)	60 (43)	< 0,001	3,9	1,9	6,7
≥ 8	20 (20)	80 (80)				
<b>PSA 10-20</b>						
<b>Grado de Gleason pieza</b>						
< 8	118 (66)	60 (33)	0,04	1,4	1,03	2,2
≥ 8	12 (46)	14 (54)				
<b>PSA ≤ 10</b>						
<b>Grado de Gleason pieza</b>						
< 8	492 (76)	156 (24)	< 0,001	1,5	1,2	1,7
≥ 8	32 (56)	25 (44)				

Se encontró una asociación entre la presencia de invasión de ganglios linfáticos y un PSA > 20 en los pacientes con grado de Gleason de la pieza ≥ 8 frente a los < 8 (25% / 4%; p= 0,01; OR= 1,2 [1,01 – 1,7]. No hubo diferencias en los otros grupos de PSA en combinación con el grado de Gleason para la variable afectación de ganglios linfáticos.

7.3.4 Asociación entre el PSA al diagnóstico en función de los tres grupos de PSA establecidos y las variables postoperatorias cualitativas

Al evaluar la asociación entre el PSA al diagnóstico en función de los tres grupos de PSA establecidos y la recidiva bioquímica solo se encontró una pequeña diferencia estadísticamente significativa en las recidivas bioquímicas entre el grupo de grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$  /  $<8$  (32%/16%) cuando el PSA al diagnóstico era  $> 20$  ng/ml;  $O=0,01$ ,  $OR=1,2$  [1,001 -1,4].

Al evaluar la asociación entre el PSA al diagnóstico en función de los tres grupos de PSA establecidos y la administración de radioterapia adyuvante precoz no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa en la probabilidad de recibir dicho tratamiento en función de los niveles de PSA en cada grupo de Grado de Gleason de la pieza.

Al evaluar la asociación entre el PSA al diagnóstico en función de los tres grupos de PSA establecidos en cada uno de los grupos de Grado de Gleason de la pieza y la mortalidad por cáncer de próstata o por otras causas no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa. El número de fallecimientos por cáncer de próstata en la serie fue de 7 y el número de fallecimientos por otras causas fue de 58.

7.3.5. Asociación entre el PSA al diagnóstico en función de los tres grupos de PSA establecidos y las variables postoperatorias cuantitativas

En la **tabla 36** se muestran los resultados de las variables cuantitativas por grupos de PSA al diagnóstico y por Grado de Gleason de la pieza.

**Tabla 36. Variables cuantitativas por grupos de PSA al diagnóstico y por grado de Gleason de la pieza**

	Mediana (p25 – p75)		Mediana (p25 – p75)		Mediana (p25 – p75)	
	PSA > 20	p	PSA 10-20	p	PSA ≤ 10	p
<b>Edad (años)</b>						
Gleason < 8	64,8 (59-69)	0,08	67 (61-70)	0,09	66 (61-69)	0,02
Gleason ≥ 8	66 (62-71)		70 (62-71)		70 (64-74)	
<b>PSA postoperatorio (ng/ml)</b>						
Gleason < 8	0,05 (0,04-0,3)	0,004	0,04 (0,04-0,2)	0,42	0,04 (0,04-0,08)	< 0,001
Gleason ≥ 8	1,5 (0,07-3,6)		0,04 (0,04-0,4)		0,17 (0,04-0,51)	
<b>PSA 6 meses de la cirugía (ng/ml)</b>						
Gleason < 8	0,12 (0,04-0,3)	0,07	0,06 (0,04-0,04)	0,20	0,04 (0,04-0,2)	0,01
Gleason ≥ 8	0,27 (0,12-2,5)		0,04 (0,04-0,08)		0,17 (0,04-0,7)	

## 8. DIFERENCIAS EN EL PERFIL DE RECIDIVA BIOQUÍMICA ENTRE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD ORGANOCONFINADA Y MÁRGENES QUIRÚRGICOS POSITIVOS Y LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD EXTRACAPSULAR

### 8.1. Definición de los grupos a estudio

Los pacientes de la cohorte fueron reagrupados en función de sus márgenes quirúrgicos (negativos o positivos) y en función de la presencia de enfermedad organoconfinada o enfermedad extracapsular. Se excluyeron del análisis los pacientes con estadiaje de la pieza correspondiente a T4.

- Grupo 1: Enfermedad organoconfinada (estadiaje de la pieza T2) y Márgenes quirúrgicos negativos (EOC MQ -)
- Grupo 2: Enfermedad organoconfinada (estadiaje de la pieza T2) y Márgenes quirúrgicos positivos (EOC MQ +)
- Grupo 3: Enfermedad extracapsular (estadiaje de la pieza > T3a) y Márgenes quirúrgicos negativos (EEC MQ -)
- Grupo 4: Enfermedad extracapsular (estadiaje de la pieza > T3a) y Márgenes quirúrgicos positivos (EEC MQ +)

En la **tabla 37** se muestra el tamaño muestral (n) de cada grupo y la media de seguimiento en meses.

**Tabla 37. Tamaño muestral y seguimiento de cada grupo**

	n	%	Meses seguimiento (media)	IC 95%	
				Inferior	Superior
EOC MQ –	609	66	51	47	54
EOC MQ +	146	15	46	40	53
EEC MQ –	66	7	70	57	81
EEC MQ +	118	12	47	40	55

## 8.2. Asociación de cada uno de los grupos con variables preoperatorias

En la **tabla 38** se muestran los resultados para las variables cuantitativas (PSA al diagnóstico y edad al diagnóstico para cada uno de los grupos).

**Tabla 38. Medias de PSA al diagnóstico y edad al diagnóstico para cada uno de los grupos**

	PSA al diagnóstico (ng/ml)		
	Media	Desviación estándar	p
EOC MQ –	11,9	12,2	<0,001
EOC MQ +	11,8	13,1	
EEC MQ –	9,5	6,4	
EEC MQ +	14,0	11,5	
	Edad (años)		
	Media	Desviación estándar	p
EOC MQ –	63	10,0	0,01
EOC MQ +	65	5,0	
EEC MQ –	64	4,1	
EEC MQ +	65	6,8	

Cuando se compararon las medias de PSA al diagnóstico entre los distintos grupos se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que se muestran en la **tabla 39**.

**Tabla 39. Comparaciones entre los niveles de PSA al diagnóstico entre cada uno de los grupos**

**Análisis Pothoc medias PSA al diagnóstico (ng/ml)**

	<b>p</b>
EOC MQ – / EEC MQ +	<0,001
EOC MQ + / EEC MQ +	<0,001
EEC MQ – / EEC MQ +	0,04

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la edad entre los distintos grupos de pacientes.

En la **tabla 40 (a y b)** se muestran los resultados de la asociación de cada uno de los subgrupos de enfermedad organoconfinada con el estadiaje clínico al diagnóstico y el grado de Gleason de la biopsia y los resultados de la asociación de cada uno de los subgrupos de enfermedad extracapsular con el estadiaje clínico al diagnóstico y el grado de Gleason de la biopsia respectivamente.

**Tabla 40. Asociación de cada uno de los subgrupos de enfermedad organoconfinada con el estadiaje clínico al diagnóstico y el Grado de Gleason de la biopsia (a) y asociación de cada uno de los subgrupos de enfermedad extracapsular con el estadiaje clínico al diagnóstico y el Grado de Gleason de la biopsia (b)**

a)	Enfermedad organoconfinada		p	OR	IC 95%	
	MQ negativo	MQ positivo			Inferior	Superior
	n (%)	n (%)				
<b>Estadiaje clínico al diagnóstico</b>						
≤ T1c	452 (75)	92 (63)	0,007	1,7	1,1	2,5
> T1c	156 (25)	54 (37)				
<b>Grado de Gleason de la biopsia</b>						
<8	586 (81)	19 (76)	0,6	1,32	0,5	3,3
≥ 8	140 (19)	6 (24)				

b)	Enfermedad extracapsular		p	OR	IC 95%	
	MQ negativo	MQ positivo			Inferior	Superior
	n (%)	n (%)				
<b>Estadiaje clínico al diagnóstico</b>						
≤ T1c	38 (60)	51 (43)	0,004	1,9	1,03	3,5
> T1c	26 (40)	38 (57)				
<b>Grado de Gleason de la biopsia</b>						
<8	57 (86)	106 (89)	0,31	0,7	0,2	1,8
≥ 8	9 (14)	12 (11)				

### 8.3. Asociación de cada uno de los grupos con las características anatomopatológicas de la pieza de prostatectomía radical

En la **tabla 41 (a y b)** se muestran los resultados de la asociación de cada uno de los subgrupos de enfermedad organoconfinada con las características anatomopatológicas de la pieza de prostatectomía radical y los resultados de la asociación de cada uno de los subgrupos de enfermedad extracapsular con las características anatomopatológicas de la pieza de prostatectomía radical respectivamente.

**Tabla 41. Asociación de cada uno de los subgrupos de enfermedad organoconfinada con las características anatomopatológicas de la pieza de prostatectomía radical (a) y asociación de cada uno de los subgrupos de enfermedad extracapsular con las características anatomopatológicas de la pieza de prostatectomía radical (b)**

a)	Enfermedad organoconfinada		p	OR	IC 95%	
	MQ negativo n (%)	MQ positivo n (%)			Inferior	Superior
<b>Grado de Gleason de la pieza</b>						
<8	572 (95)	132 (90)	0,03	2,0	1,04	4,1
≥ 8	30 (5)	14 (10)				
<b>Invasión linfovascular</b>						
NO	572 (94)	127 (87)	0,004	2,4	1,3	4,2
SI	36 (6)	19 (13)				
<b>Infiltración perineural</b>						
NO	336 (55)	46 (31)	< 0,001	2,6	1,8	4,0
SI	272 (45)	100 (69)				
<b>Invasión ganglios linfáticos</b>						
NO	573 (99)	139 (100)	0,4	1,0	0,9	1,07
SI	4 (1)	0 (0)				

b)	Enfermedad extracapsular		p	OR	IC 95%	
	MQ negativo	MQ positivo			Inferior	Superior
	n (%)	n (%)				
<b>Grado de Gleason de la pieza</b>						
<8	53 (80)	88 (75)	0,24	1,4	0,6	2,9
≥ 8	13 (20)	30 (25)				
<b>Invasión linfovascular</b>						
NO	43 (65)	58 (50)	0,03	1,9	1,02	3,5
SI	23 (35)	59 (50)				
<b>Infiltración perineural</b>						
NO	7 (10)	10 (9)	0,4	1,2	0,4	3,5
SI	59 (90)	107 (91)				
<b>Invasión ganglios linfáticos</b>						
NO	63 (98)	107 (91)	0,05	5,8	0,7	47
SI	1 (2)	10 (9)				

#### 8.4. Asociación de cada uno de los grupos con las variables postoperatorias

Se analizó como variable postoperatoria cuantitativa la cifra de PSA postoperatorio,

En la **tabla 42** se muestran las medias de PSA postoperatorio para cada uno de los grupos y la comparación de las medias de PSA postoperatorio entre los distintos grupos por parejas.

Tabla 42. Medias de PSA postoperatorio para cada uno de los grupos

	PSA postoperatorio (ng/ml)		
	Media	Desviación estándar	p
EOC MQ –	0,10	0,21	<0,001
EOC MQ +	0,14	0,19	
EEC MQ –	0,10	0,15	
EEC MQ +	0,67	1,13	

## Análisis Pothoc medias PSA postoperatorio (ng/ml)

	p
EOC MQ – / EEC MQ +	<0,001
EOC MQ + / EEC MQ +	<0,001
EEC MQ – / EEC MQ +	<0,001

En la **tabla 43 (a y b)** se muestran los resultados de la asociación de cada uno de los subgrupos de enfermedad organoconfinada y enfermedad extracapsular respectivamente con las variables postoperatorias cualitativas (recidiva bioquímica, radioterapia adyuvante precoz, terapia hormonal precoz, tratamiento de la recidiva bioquímica mediante radioterapia y tratamiento de la recidiva bioquímica mediante hormonoterapia).

**Tabla 43. Asociación de cada uno de los subgrupos de enfermedad organoconfinada con las variables postoperatorias (a) y de cada uno de los subgrupos de enfermedad extracapsular con las variables postoperatorias (b)**

a)	Enfermedad organoconfinada		p	OR	IC 95%	
	MQ negativo	MQ positivo			Inferior	Superior
	n (%)	n (%)				
<b>Recidiva bioquímica</b>						
NO	508 (85)	92 (66)	< 0,001	3,1	2,0	4,7
SI	85 (15)	48 (34)				
<b>Radioterapia adyuvante precoz</b>						
NO	609 (100)	138 (94)	< 0,001	5,4	4,6	6,3
SI	0 (0)	8 (6)				
<b>Terapia hormonal precoz</b>						
NO	605 (99)	145 (99)	0,6	1,0	0,3	2,4
SI	4 (1)	1 (1)				
<b>Tratamiento de la recidiva bioquímica mediante radioterapia</b>						
NO	41 (70)	44 (60)	0,15	1,5	0,7	3,2
SI	18 (30)	30 (40)				
<b>Tratamiento de la recidiva bioquímica mediante hormonoterapia</b>						
NO	588 (97)	132 (90)	0,003	2,9	1,4	5,9
SI	21 (3)	14 (10)				

b)	Enfermedad extracapsular		p	OR	IC 95%	
	MQ negativo	MQ positivo			Inferior	Superior
	n (%)	n (%)				
<b>Recidiva bioquímica</b>						
NO	45 (71)	55 (48)	0,003	2,6	1,3	5,0
SI	18 (29)	58 (52)				
<b>Radioterapia adyuvante precoz</b>						
NO	65 (98)	97 (82)	0,001	14	1,8	107,0
SI	1 (2)	21 (18)				
<b>Terapia hormonal precoz</b>						
NO	64 (97)	105 (89)	0,04	3,9	0,8	18,0
SI	2 (3)	13 (11)				
<b>Tratamiento de la recidiva bioquímica mediante radioterapia</b>						
NO	8 (36)	29 (50)	0,004	2,3	1,2	6,4
SI	14 (64)	29 (50)				
<b>Tratamiento de la recidiva bioquímica mediante hormonoterapia</b>						
NO	60 (91)	91 (77)	0,019	2,9	1,1	7,6
SI	6 (9)	27 (23)				

## 9. CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE ALTO RIESGO PARA RECIDIVA BIOQUÍMICA.

Se definió como pacientes de alto riesgo para recidiva bioquímica aquellos que cumplían al menos 1 de las siguientes condiciones:

- PSA al diagnóstico > 20 ng/ml
- Grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$
- Estadaje de la pieza  $\geq T3a$

En la **tabla 44** se muestra el número (n) y el porcentaje (%) de pacientes de cada grupo.

**Tabla 44. n y % de pacientes de cada grupo**

	n	%
<b>PSA al diagnóstico &gt; 20 ng/ml</b>	66	24
<b>Grado de Gleason de la pieza <math>\geq 8</math></b>	91	32
<b>Estadaje de la pieza <math>\geq T3a</math></b>	126	44

### 9.1. Asociación de los grupos de alto riesgo con las variables preoperatorias

Se analizó si los pacientes que tenían 1 factor de riesgo (FR) presentaban un comportamiento distinto, en las variables preoperatorias analizadas, de los que presentaban  $\geq 2$  factores de riesgo.

Los resultados de la asociación para las variables preoperatorias se muestran en la **tabla 45**.

Tabla 45. Asociación de los grupos de alto riesgo con las variables preoperatorias

	1 FR n (%)	≥ 2 FR n (%)	p	OR	IC 95%	
					Inferior	Superior
<b>Antecedentes familiares de cáncer de próstata</b>						
NO	45 (97)	175 (95)	0,3	0,4	0,05	3,5
SI	1 (3)	9 (5)				
<b>Estadaje clínico al diagnóstico</b>						
≤ T1c	23 (20)	24 (20)	0,8	0,9	0,5	1,7
> T1c	98 (80)	89 (80)				
<b>Grado de Gleason de la biopsia</b>						
< 8	165 (88)	31 (66)	< 0,001	3,7	1,7	7,7
≥ 8	23 (12)	16 (34)				

	Mediana (p25 – p75)		p
	1 FR	≥ 2 FR	
<b>PSA diagnóstico (ng/ml)</b>	9,8 (5,9-18,2)	16,6 (8,3-26)	0,03
<b>Edad (años)</b>	65 (60,1-69,3)	66 (63,7-70,7)	0,09

## 9.2. Asociación de los grupos de alto riesgo con las variables anatomopatológicas de la pieza de prostatectomía radical

En la **tabla 46** se muestran los resultados de la asociación de los grupos de alto riesgo con las variables anatomopatológicas de la pieza de prostatectomía radical.

**Tabla 46. Asociación de los grupos de alto riesgo con las variables anatomopatológicas de la pieza de prostatectomía radical**

	1 FR n (%)	≥ 2 FR n (%)	p	OR	IC 95%	
					Inferior	Superior
<b>Infiltración linfovascular</b>						
NO	127 (67)	24 (51)	0,02	1,9	1,04	3,8
SI	61 (32)	23 (49)				
<b>Infiltración perineural</b>						
NO	44 (23)	4 (8)	0,01	3,2	1,1	9,6
SI	144 (77)	43 (92)				
<b>Invasión de ganglios</b>						
<b>linfáticos</b>						
Negativo	179 (97)	43 (91)	0,08	3,1	0,8	11,0
Positivo	5 (3)	4 (9)				
<b>Márgenes quirúrgicos</b>						
Negativos	101 (53)	12 (25)	< 0,001	3,3	1,6	6,8
Positivos	88 (47)	35 (74)				

### 9.3. Asociación de los grupos de alto riesgo con las variables postoperatorias

Solo se encontró una diferencia estadísticamente significativa cuando se comparó el porcentaje de pacientes que recibieron radioterapia adyuvante precoz en el grupo con al menos dos factores de riesgo (20%) frente al grupo de 1 factor de riesgo (6%);  $p= 0,007$ ;  $OR= 3,8 [1,4 - 9,9]$ .

No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa para la variable recidiva bioquímica, bloqueo hormonal precoz, tipo de tratamiento administrado en la recidiva bioquímica, mortalidad por cáncer de próstata o mortalidad por otras causas.

En la **tabla 47** se muestran los resultados de la asociación para las variables cuantitativas.

**Tabla 47. Asociación de los grupos de alto riesgo con las variables postoperatorias cuantitativas**

	Mediana (p25 – p75)		p
	1 FR	≥ 2 FR	
PSA postoperatorio (ng/ml)	0,19 (0,13-1,2)	0,46 (0,30-2,6)	0,01

#### 9.4. Asociación entre cada uno de los subgrupos de alto riesgo con el número de factores de riesgo

En la **tabla 48** se muestra el resultado de la asociación entre cada uno de los subgrupos de alto riesgo con el número de factores de riesgo.

**Tabla 48. Asociación entre cada uno de los subgrupos de alto riesgo con el número de factores de riesgo.**

	1 FR n (%)	≥ 2 FR n (%)	p	OR	IC 95%	
					Inferior	Superior
<b>Estadaje de la pieza</b>						
< T3a	102 (54)	8 (17)	< 0,001	8,6	2,5	28,0
≥ T3a	87 (46)	39 (83)				
<b>PSA al diagnóstico</b>						
≤ 20	144 (77)	24 (51)	0,001	3,2	1,6	6,2
> 20	43 (23)	23 (49)				
<b>Grado de Gleason de la pieza</b>						
< 8	128 (68)	11 (76)	< 0,001	7,1	3,3	15,0
≥ 8	59 (32)	36 (24)				

### 9.5. Asociación de cada uno de los subgrupos de alto riesgo con las características anatomopatológicas de la pieza de prostatectomía radical

La asociación del grupo de Grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$ / $< 8$  con las características anatomopatológicas de la pieza de prostatectomía radical se han mostrado anteriormente en la **tabla 28**

En la **tabla 49** se muestra la asociación del Estadaje de la pieza  $\geq T3a$ / $< T3a$  con las características anatomopatológicas de la pieza de prostatectomía radical.

**Tabla 49. Asociación del Estadaje de la pieza con las características anatomopatológicas de la pieza de prostatectomía radical**

	Estadaje de la pieza < T3a n (%)	Estadaje de la pieza $\geq$ T3a n (%)	p	OR	IC 95%	
					Inferior	Superior
<b>Grado de Gleason de la pieza</b>						
< 8	704 (94)	166 (77)	< 0,001	4,9	3,1	7,6
$\geq$ 8	44 (6)	51 (23)				
<b>Invasión linfovascular</b>						
NO	725 (95)	118 (58)	< 0,001	2,7	1,8	4,2
SI	39 (5)	86 (42)				
<b>Infiltración perineural</b>						
NO	385 (46)	17 (14)	< 0,001	5,3	3,1	9,0
SI	459 (54)	108 (86)				
<b>Infiltración de vesículas seminales</b>						
NO	755 (100)	133 (61)	< 0,001	6,6	5,7	7,8
SI	0 (0)	84 (39)				
<b>Estadaje N de los ganglios</b>						
Negativo	712 (99)	120 (96)	0,04	5,9	1,4	24,0
Positivo	4 (1)	4 (4)				
<b>Márgenes quirúrgicos</b>						
Negativos	609 (92)	146 (65)	< 0,001	2,0	1,6	2,5
Positivos	50 (8)	76 (35)				

En la **tabla 50** se muestra la asociación del Grupo de PSA al diagnóstico > 20 ng/ml con las características anatomopatológicas de la pieza de prostatectomía radical.

**Tabla 50. Asociación de los grupos de PSA al diagnóstico >20/≤20 con las características anatomopatológicas de la pieza de prostatectomía radical**

	PSA al diagnóstico ≤ 20 ng/ml n (%)	PSA al diagnóstico > 20 ng / ml n (%)	p	OR	IC 95%	
					Inferior	Superior
<b>Grado de Gleason de la pieza</b>						
< 8	811 (91)	12 (19)	0,001	2,2	1,1	4,5
≥ 8	82 (9)	52 (81)				
<b>Estadaje de la pieza</b>						
< T3a	717 (80)	32 (48)	< 0,001	4,2	2,5	7,0
≥ T3 a	180 (20)	34 (52)				
<b>Invasión linfovascular</b>						
NO	766 (86)	38 (58)	< 0,001	4,4	2,6	7,5
SI	127 (14)	28 (42)				
<b>Infiltración perineural</b>						
NO	378 (42)	19 (29)	0,03	1,8	1,04	3,1
SI	516 (58)	47 (71)				
<b>Infiltración de vesículas seminales</b>						
NO	832 (93)	48 (72)	< 0,001	4,8	2,6	8,7
SI	65 (7)	18 (28)				
<b>Estadaje N de los ganglios</b>						
Negativo	842 (99)	61 (92)	< 0,001	6,2	2,1	18,0
Positivo	11 (1)	5 (8)				
<b>Márgenes quirúrgicos</b>						
Negativos	648 (72)	31 (47)	< 0,001	2,9	1,7	4,9
Positivos	249 (28)	35 (53)				

### 9.6. Asociación de cada uno de los subgrupos de alto riesgo con las variables postoperatorias

El resultado de la asociación del Grado de Gleason de la pieza con las variables postoperatorias se ha mostrado anteriormente en las **tablas 29 (a y b)**.

En la **tabla 51 (a y b)** se muestra el resultado de la asociación del Estadiaje de la pieza con las variables postoperatorias y el resultado de la asociación del Grupo de PSA al diagnóstico >20/≤20 con las variables postoperatorias.

**Tabla 51. Asociación del Estadiaje de la pieza con las variables postoperatorias (a) y asociación del Grupo de PSA al diagnóstico > 20 con las variables postoperatorias (b)**

a)	Estadiaje de la pieza < T3a n (%)	Estadiaje de la pieza ≥ T3a n (%)	p	OR	IC 95%	
					Inferior	Superior
<b>Recidiva bioquímica</b>						
< 8	635 (77)	76 (62)	< 0,001	2,0	1,3	3,0
≥ 8	185 (23)	45 (38)				
<b>Tratamiento de la recidiva bioquímica</b>						
Radioterapia	35 (45)	74 (60)	0,02	1,8	1,06	3,3
Hormonoterapia	43 (55)	48 (40)				
<b>Terapia hormonal precoz</b>						
NO	750 (86)	5 (50)	0,008	6,1	1,7	21,0
SI	121 (14)	5 (50)				
<b>Radioterapia adyuvante precoz</b>						
NO	827 (98)	112 (89)	< 0,001	11,6	4,7	28,0
SI	19 (2)	14 (11)				
<b>Mortalidad</b>						
Muertos por cáncer de próstata						
NO	694 (100)	189 (95)	< 0,001	4,6	4,1	5,3
SI	0 (0)	7 (5)				
<b>Mortalidad</b>						
Muertos por otras causas						
Negativo	694 (94)	189 (92)	0,4	1,2	0,6	2,2
Positivo	44 (6)	15 (8)				

b)	PSA al	PSA al	p	OR	IC 95%	
	diagnóstico	diagnóstico			Inferior	Superior
	≤ 20	> 20				
	n (%)	n (%)				
<b>Recidiva bioquímica</b>						
< 8	674 (77)	33 (51)	< 0,001	3,2	1,9	5,4
≥ 8	194 (23)	31 (49)				
<b>Tratamiento de la recidiva bioquímica</b>						
Radioterapia	105 (64)	16 (51)	0,2	1,6	0,7	3,5
Hormonoterapia	60 (36)	15 (49)				
<b>Terapia hormonal precoz</b>						
NO	878 (98)	58 (87)	< 0,001	6,37	2,6	15,0
SI	19 (2)	8 (13)				
<b>Radioterapia adyuvante precoz</b>						
NO	872 (97)	59 (89)	< 0,001	4,1	1,7	9,9
SI	25 (3)	7 (11)				
<b>Estado actual</b>						
Vivo	819 (99)	56 (95)	< 0,001	11,0	2,4	50,0
Mortalidad por cualquier causa	4 (1)	3 (5)				
<b>Mortalidad</b>						
Muertos por cáncer de próstata						
NO	819 (99)	56 (94)	< 0,001	10,9	2,4	50,0
SI	4 (1)	3 (6)				
<b>Mortalidad</b>						
Muertos por otras causas						
Negativo	819 (99)	56 (88)	0,09	2,0	0,8	4,6
Positivo	51 (1)	7 (12)				

### 9.7. Asociación de cada uno de los subgrupos de alto riesgo con variables cuantitativas preoperatorias, de la pieza de prostatectomía radical y postoperatorias

En la **tabla 52 (a,b y c)** se muestra el resultado del análisis de las variables cuantitativas en el grupo de Grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$ , en el grupo del Estadiaje de la pieza  $\geq T3a / < T3a$  y en el grupo de PSA al diagnóstico  $>20 / \leq 20$ .

**Tabla 52. Análisis de las variables cuantitativas en el grupo de Grado de Gleason de la pieza  $\geq 8 / < 8$  (a) , en el grupo de Estadiaje de la pieza  $\geq T3a / < T3a$  (b) y en el grupo de PSA al diagnóstico  $>20 / \leq 20$  (c).**

a)	Mediana (p25 – p75)	p
<b>PSA al diagnóstico (ng/ml)</b>		
$\leq 20$	7,0 (5,3-7,0)	$< 0,001$
$> 20$	9,1 (6,6-9,1)	

b)	Mediana (p25 – p75)		p
	Estadiaje pieza $< T3a$	Estadiaje pieza $\geq T3a$	
<b>Edad (años)</b>	65 (60,5-69,5)	63 (61,3-69,3)	0,3
<b>PSA diagnóstico (ng/ml)</b>	6,8 (5,3-9,5)	9,7 (6,5-16)	$< 0,001$
<b>PSA postoperatorio (ng/ml)</b>	0,04 (0,04 – 0,07)	0,09 (0,04 – 0,5)	$< 0,001$

c)	Mediana (p25 – p75)		p
	PSA $\leq 20$	PSA $> 20$	
<b>Edad (años)</b>	65 (60-69)	65 (60-70)	$< 0,001$
<b>PSA postoperatorio (ng/ml)</b>	0,04 (0,04-0,12)	0,07 (0,04-0,77)	$< 0,001$

## **10. TASA DE CONCORDANCIA ENTRE EL GRADO DE GLEASON DE LA BIOPSIA Y EL GRADO DE GLEASON DE LA PIEZA**

Para valorar la concordancia existente entre las dos formas de evaluar el grado de Gleason (hacerlo en la biopsia o hacerlo en la pieza) hemos utilizado el Índice Kappa simple, que obtiene una baja tasa de concordancia de 0,47 (0,37 – 0,57) entre ambas.

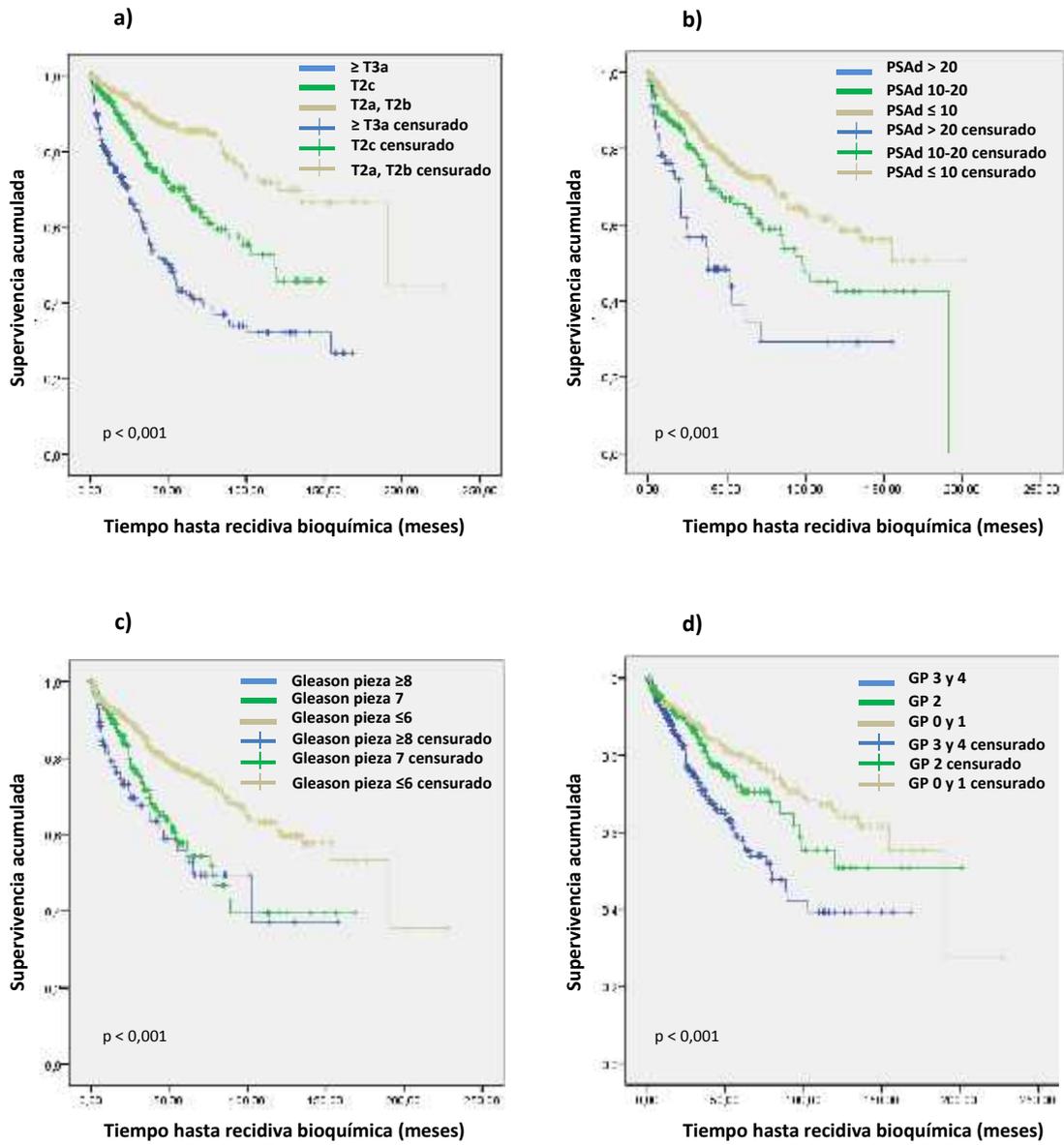
## **11. ESTUDIO PRONÓSTICO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA**

### **11.1. Estudio univariado mediante curvas de supervivencia.**

Se produjeron durante el periodo analizado 230 recidivas bioquímicas en la cohorte (23%). De ellas 170 recidivas bioquímicas acontecieron con una mediana de seguimiento de 40 meses.

Se muestran a continuación en las figuras **19 (a, b, c y d)** las curvas de supervivencia para la variable recidiva bioquímica mediante el método de Kaplan-Meier de las siguientes variables a estudio: estadiaje de la pieza, PSA al diagnóstico, grado de Gleason de la pieza y grupos pronósticos respectivamente

Figura 19. Curva de supervivencia para la variable estadiaje de la pieza recodificada en tres estratos (a), para la variable PSA al diagnóstico (PSAd) recodificada en tres estratos (b), para la variable grado de Gleason de la pieza recodificada en tres estratos (c) y para la variable grupo pronóstico (GP) (d)



En la **figura 20** se muestra la curva de supervivencia para recidiva bioquímica en función del momento en que se realizó la prostatectomía radical recogido como variable periodo. Para el análisis de supervivencia en este caso se excluyó a todos los pacientes que tenían un seguimiento inferior a 36 meses.

En la **figura 21** se muestra la curva de supervivencia para recidiva bioquímica en función de la presencia o no de infiltración perineural.

En la **figura 22** se muestra la curva de supervivencia para recidiva bioquímica de la variable invasión linfovascular.

Figura 20. Curva de supervivencia en función de los periodos

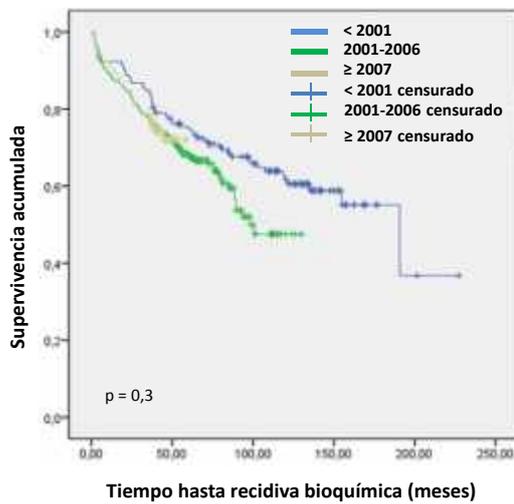


Figura 21. Curva de supervivencia en función de la presencia o no de infiltración perineural

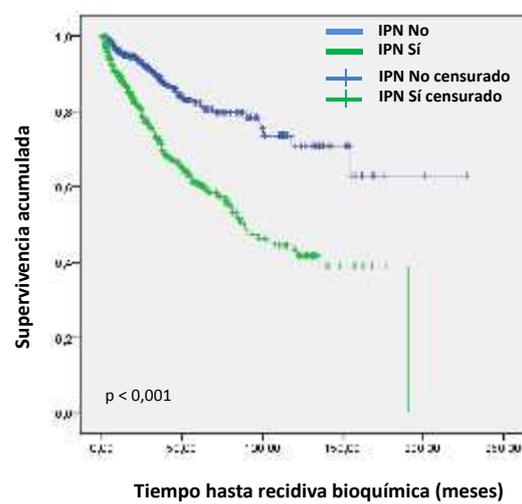
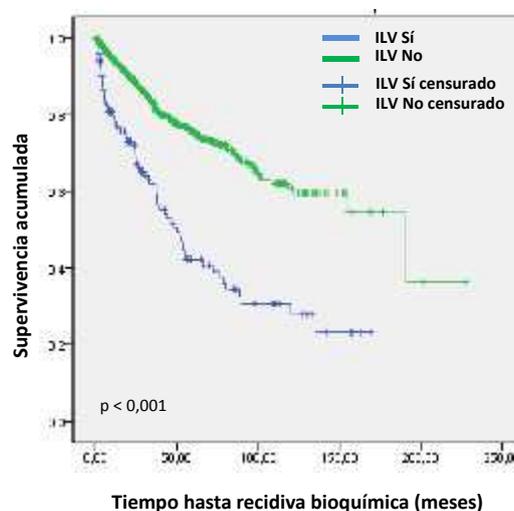


Figura 22. Curva de supervivencia en función de la presencia o no de invasión linfovascular



En la **figura 23** se muestra la curva de supervivencia para recidiva bioquímica en función de los subgrupos de PSA al diagnóstico en los pacientes con grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$ . Para ello el PSA al diagnóstico se ha recodificado en 3 subgrupos:

- PSA > 20 ng/ml
- PSA 10 - 20 ng/ml
- PSA  $\leq$  10 ng/ml

En la **figura 24** se muestra la diferencia en la pendiente de caída en la curva de supervivencia para recidiva bioquímica al reagrupar los pacientes con PSA al diagnóstico en dos grupos:

- Grupo 0. PSA > 20
- Grupo 1. PSA  $\leq$  20

Figura 23. Curva de supervivencia para recidiva bioquímica en función de los subgrupos de PSA al diagnóstico en los pacientes con grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$

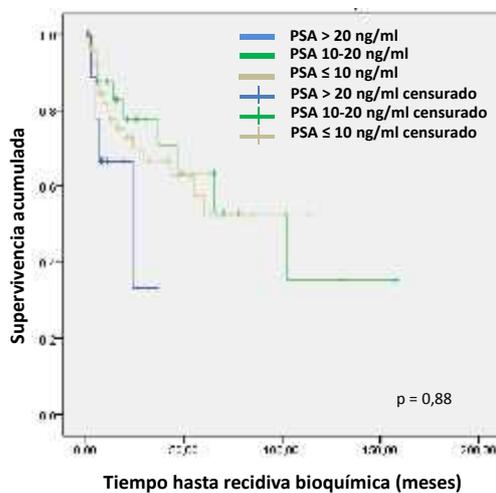
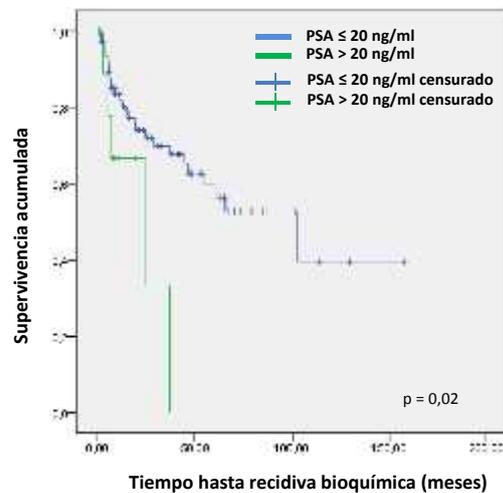


Figura 24. Curva de supervivencia para recidiva bioquímica en función de dos subgrupos de PSA al diagnóstico en los pacientes con grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$



En la **figura 25** se muestra la curva de supervivencia para recidiva bioquímica comparando enfermedad organoconfinada-margen quirúrgico negativo (EOC MQ-) frente a enfermedad organoconfinada-margen quirúrgico positivo (EOC MQ+).

En la **figura 26** se muestra la curva de supervivencia para recidiva bioquímica comparando EOC MQ+ frente a EEC MQ- y frente a EEC MQ+.

Figura 25. Curva de supervivencia para recidiva bioquímica comparando EOC MQ- frente a EOC MQ+

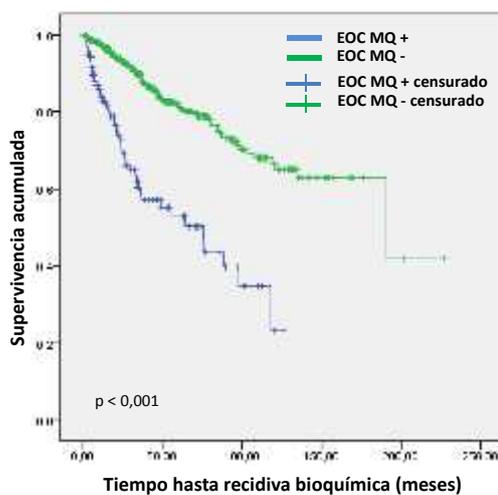
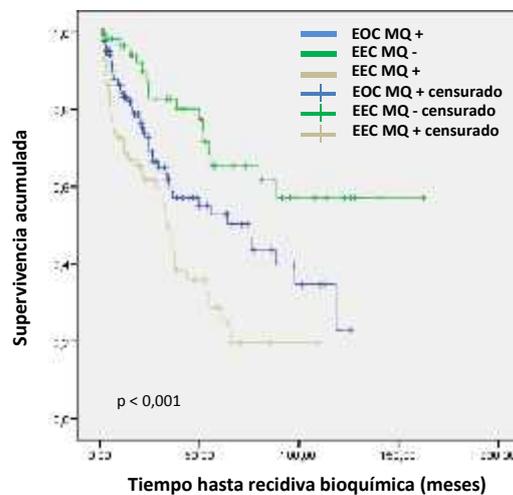


Figura 26. Curva de supervivencia comparando EOC MQ+ frente a EEC MQ- y frente a EEC MQ+



Cuando se compararon por parejas las curvas de supervivencia de los siguientes grupos (EOC MQ+ frente a EEC MQ+ y EOC MQ+ frente a EEC MQ-) se encontró una diferencia estadísticamente significativa en ambas parejas de comparaciones ( $p = 0,005$  y  $0,009$  respectivamente).

### 11.2. Estudio univariado mediante regresión de Cox

Los datos referentes a todas las características clínico-patológicas descritas anteriormente (variables a estudio) fueron evaluados, uno a uno, para comprobar la asociación de cada una de ellas con la recidiva bioquímica (variable resultado) en un análisis univariado.

Los resultados se muestran en la **tabla 53**.

**Tabla 53. Resultados del análisis univariado para recidiva bioquímica**

	p	HR	IC 95%	
			Inferior	Superior
<b>Edad (años)</b>	0,1	1,01	0,99	1,03
<b>PSA (&gt;10/≤10 ng/ml)</b>	< 0,001	1,8	1,4	2,39
<b>Estadaje clínico diagnóstico (&gt;T1c/&lt;T1c)</b>	0,008	1,51	1,11	2,56
<b>Grado de Gleason biopsia (≥8/&lt;8)</b>	0,02	1,88	1,1	3,2
<b>Tamaño de la pieza (gramos)</b>	0,09	0,99	0,99	1,02
<b>Estadaje de la pieza (≥T3a/&lt;T3a)</b>	< 0,001	3,0	2,3	3,9
<b>Grado de Gleason pieza (≥ 8/&lt;8)</b>	0,002	1,93	1,26	2,95
<b>Infiltración perineural (sí/no)</b>	< 0,001	2,7	1,9	3,8
<b>Invasión linfovascular (sí/no)</b>	< 0,001	2,6	1,86	3,6
<b>Margen quirúrgico (positivo /negativo)</b>	< 0,001	4,6	3,3	6,2
<b>PSA postoperatorio (ng/ml)</b>	< 0,001	2,2	1,7	2,7
<b>PSA 6 meses cirugía (ng/ml)</b>	0,002	1,91	1,1	2,6

### 11.3. Estudio multivariado mediante regresión de Cox

Para el análisis multivariado se introdujeron de forma manual todas las variables con resultado estadísticamente significativo en el test de Wald; constituyendo éste el modelo máximo. A partir de este modelo se fueron retirando una a una cada una de las variables que no resultaba significativa en dicho test, llegando así al modelo final.

Además se introdujeron en el modelo las siguientes interacciones: PSA diagnóstico\*Margen quirúrgico, PSA diagnóstico\*Grado de Gleason de la pieza, PSA diagnóstico\*Estadaje de la pieza.

En la **tabla 54** se muestra el modelo final del estudio multivariado.

**Tabla 54. Modelo final del estudio multivariado para recidiva bioquímica**

	p	HR	IC 95%	
			Inferior	Superior
<b>PSA diagnóstico (&gt;10/≤10 ng/ml)</b>	0,001	1,9	1,3	2,9
<b>Estadaje de la pieza (≥T3a/&lt;T3a)</b>	0,02	1,67	1,08	2,5
<b>Grado de Gleason pieza (≥ 8/&lt;8)</b>	0,1	1,61	0,98	2,8
<b>Infiltración perineural (sí/no)</b>	0,004	1,67	1,1	2,4
<b>Margen quirúrgico (positivo /negativo)</b>	< 0,001	3,2	2,2	4,4
<b>PSA postoperatorio (ng/ml)</b>	< 0,001	2,8	2,1	3,9
<b>PSA diagnóstico*Grado Gleason pieza</b>	0,1	0,4	0,2	1,2
<b>PSA diagnóstico*Estadaje de la pieza</b>	0,01	0,4	0,2	0,8

## 12. ESTUDIO PRONÓSTICO PARA LA MORTALIDAD POR CÁNCER DE PRÓSTATA

Se produjeron en total 7 muertes por cáncer de próstata en toda la serie, por lo que no es posible establecer ninguna comparación.

La supervivencia cáncer específica de la serie fue del 99%.

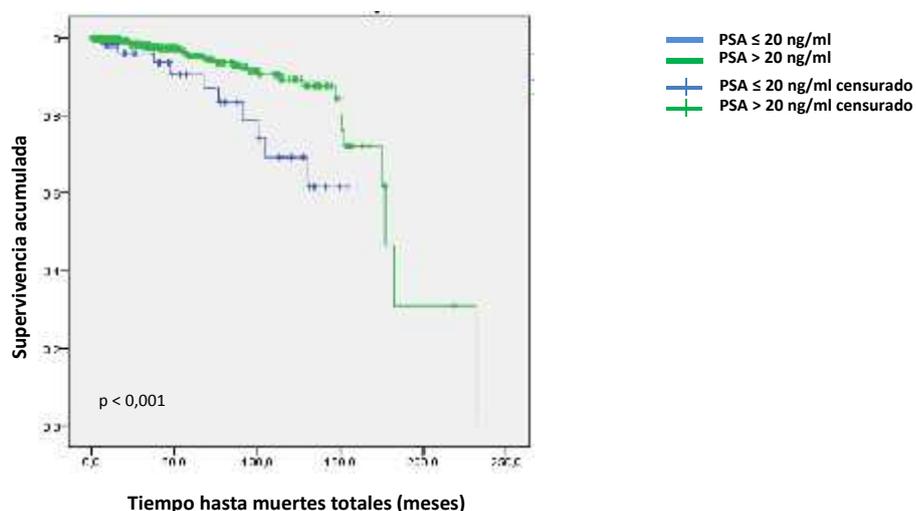
## 13. ESTUDIO PRONÓSTICO PARA LA MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS

Se produjeron en total 59 muertes por causas distintas al cáncer de próstata en la serie. En total 66 pacientes han fallecido durante el seguimiento, por lo que la supervivencia global de la serie fue de 93%.

No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa cuando se comparó la supervivencia global en los distintos subgrupos de variables (estadiaje de la pieza, grado de Gleason de la pieza y grupo pronóstico). Sin embargo cuando se comparó la supervivencia global en los distintos subgrupos de PSA, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el estudio univariado mediante análisis de supervivencia al comparar a los pacientes que tenían un PSA al diagnóstico  $> 20$  ng/ml con los que tenían un PSA al diagnóstico  $\leq 20$ .

En la **figura 27** se muestra el resultado del análisis de supervivencia para el evento muerte por cualquier causa en función de los niveles de PSA al diagnóstico

Figura 27. Curva de supervivencia para el evento supervivencia global en función de los niveles de PSA al diagnóstico



#### 14. ESTUDIO PRONÓSTICO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA EN FUNCIÓN DEL SUBGRUPO COMBINACIÓN DEL ESTADIAJE DE LA PIEZA Y DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS

Se realizó un estudio pronóstico mediante regresión de Cox para predecir si los pacientes con enfermedad extracapsular y márgenes quirúrgicos positivos tiene peor pronóstico en cuanto a recidiva bioquímica que los pacientes con enfermedad organoconfinada y márgenes quirúrgicos positivos.

##### 14.1. Estudio univariado mediante regresión de Cox

En la **tabla 55** se muestra el resultado del estudio univariado para recidiva bioquímica.

**Tabla 55. Análisis univariado para recidiva bioquímica**

	p	HR	IC95 %	
			Inferior	Superior
PSA diagnóstico (>10/≤10 ng/ml)	0,02	1,3	1,1	2,0
Grado de Gleason pieza (≥ 8/<8)	0,002	1,9	1,3	2,8
Invasión linfovascular (sí/no)	< 0,001	2,83	2,09	3,84
Infiltración perineural (sí/no)	< 0,001	2,64	1,92	3,62
Invasión de vesículas seminales (sí/no)	< 0,001	3,58	2,5	5,1
Tipo de margen (difuso frente al resto)	< 0,001	2,0	1,39	2,8
Extensión extracapsular (sí/no)	< 0,001	2,59	1,9	3,4
EEC MQ –/ EOC MQ –	0,47	1,17	0,7	1,8
EEC MQ +/ EOC MQ +	0,03	1,6	1,04	2,5

#### 14.2. Estudio multivariado mediante regresión de Cox

En la **tabla 56** se muestra el modelo final del estudio multivariado para recidiva bioquímica.

**Tabla 56. Modelo final del estudio multivariado para recidiva bioquímica**

	p	HR	IC95 %	
			Inferior	Superior
<b>PSA diagnóstico (&gt;10/≤10 ng/ml)</b>	0,05	1,2	1,01	2,4
<b>Invasión de vesículas seminales (sí/no)</b>	0,01	1,3	1,1	1,8
<b>Tipo de margen (difuso frente al resto)</b>	0,04	1,2	1,1	2,4
<b>EEC MQ +/- EOC MQ +</b>	0,3	1,2	0,7	2,0

---

## 15. ESTUDIO PRONÓSTICO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA, MORTALIDAD POR CÁNCER DE PRÓSTATA Y MORTALIDAD POR CUALQUIER CAUSA EN LOS 3 SUBGRUPOS DEL GRUPO DE ALTO RIESGO

Se realizó un estudio pronóstico mediante regresión de Cox sobre estas tres variables resultado (recidiva bioquímica, mortalidad por cáncer de próstata y mortalidad por cualquier causa) en los pacientes del grupo de alto riesgo en función de la variable que definía cada uno de los subgrupos de alto riesgo.

### 15.1. Estudio univariado para recidiva bioquímica, mortalidad por cáncer de próstata y mortalidad por cualquier causa

Ocurrieron 193 recidivas bioquímicas en el grupo de PSA al diagnóstico  $\leq 20$  ng/ml y 31 recidivas bioquímicas en el grupo de PSA al diagnóstico  $> 20$  ng/ml.

Se produjeron 7 muertes por cáncer de próstata (4 en el grupo de PSA al diagnóstico  $\leq 20$  ng/ml y 3 en el grupo de PSA al diagnóstico  $> 20$  ng/ml). Se produjeron 9 muertes por cualquier causa en el grupo de pacientes con PSA al diagnóstico  $\geq 20$  ng/ml y 55 muertes por cualquier causa en el grupo de pacientes con PSA al diagnóstico  $< 20$  ng/ml.

En la **tabla 57** se muestra el resultado del análisis univariado para recidiva bioquímica, mortalidad por cáncer de próstata y mortalidad por cualquier causa de cada uno de los 3 grupos de alto riesgo.

**Tabla 57. Análisis univariado para recidiva bioquímica, mortalidad por cáncer de próstata y mortalidad por cualquier causa de cada uno de los 3 grupos de alto riesgo**

<b>Recidiva bioquímica</b>				
	p	HR	IC 95%	
			Inferior	Superior
<b>Grado de Gleason de la pieza (<math>\geq 8 / &lt; 8</math>)</b>	0,048	1,4	1,01	2,1
<b>Estadaje de la pieza (<math>\geq T3a / &lt; T3a</math>)</b>	0,11	1,3	0,9	1,9
<b>PSA al diagnóstico (<math>&gt; 20 / \leq 20</math>)</b>	0,002	1,8	1,2	2,7

<b>Mortalidad por cáncer de próstata</b>				
	p	HR	IC 95%	
			Inferior	Superior
<b>Grado de Gleason de la pieza (<math>\geq 8 / &lt; 8</math>)</b>	0,048	5,2	1,02	27
<b>Estadaje de la pieza (<math>\geq T3a / &lt; T3a</math>)</b>	0,25	2,5	0,5	13
<b>PSA al diagnóstico (<math>&gt; 20 / \leq 20</math>)</b>	0,01	7,3	1,6	36

<b>Mortalidad por cualquier causa</b>				
	p	HR	IC 95%	
			Inferior	Superior
<b>Grado de Gleason de la pieza (<math>\geq 8 / &lt; 8</math>)</b>	0,11	1,8	0,8	3,8
<b>Estadaje de la pieza (<math>\geq T3a / &lt; T3a</math>)</b>	0,72	0,8	0,4	1,9
<b>PSA al diagnóstico (<math>&gt; 20 / \leq 20</math>)</b>	0,08	1,8	0,9	3,8

### 15.2. Estudio multivariado para recidiva bioquímica, mortalidad por cáncer de próstata y mortalidad por cualquier causa en los tres subgrupos del grupo de alto riesgo

En la **tabla 58** se muestra el resultado del análisis multivariado para recidiva bioquímica, de cada uno de los 3 grupos de alto riesgo.

**Tabla 58. Análisis multivariado para recidiva bioquímica, mortalidad por cáncer de próstata y mortalidad por cualquier causa de cada uno de los 3 grupos de alto riesgo**

Recidiva bioquímica				
	p	HR	IC 95%	
			Inferior	Superior
Grado de Gleason de la pieza ( $\geq 8 / < 8$ )	0,007	1,4	1,01	2,1
Estadaje de la pieza ( $\geq T3a / < T3a$ )	0,045	1,4	1,01	2,2
PSA al diagnóstico ( $> 20 / \leq 20$ )	< 0,001	2,5	1,6	3,9

Mortalidad por cáncer de próstata				
	p	HR	IC 95%	
			Inferior	Superior
Grado de Gleason de la pieza ( $\geq 8 / < 8$ )	0,19	3,1	0,5	17
Estadaje de la pieza ( $\geq T3a / < T3a$ )	0,27	1,6	0,3	9
PSA al diagnóstico ( $> 20 / \leq 20$ )	0,031	5,6	1,1	27

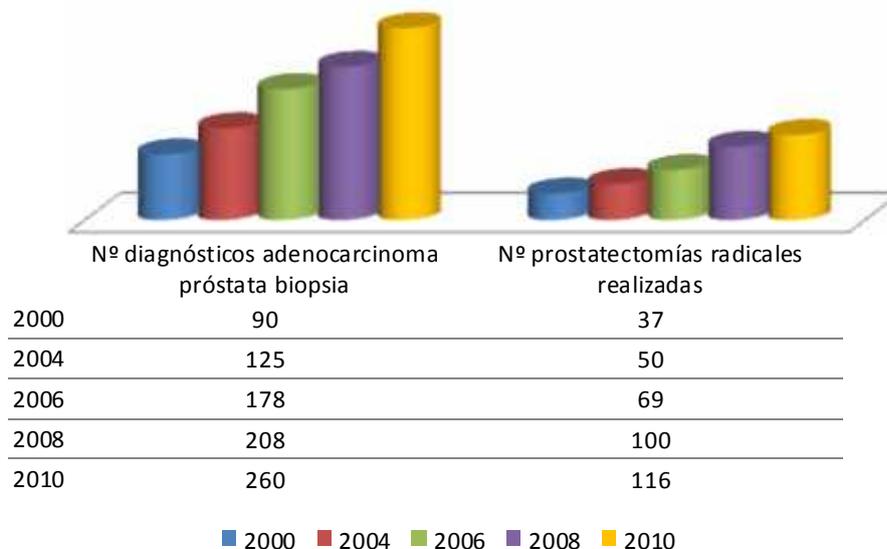
  

Mortalidad por cualquier causa				
	p	HR	IC 95%	
			Inferior	Superior
Grado de Gleason de la pieza ( $\geq 8 / < 8$ )	0,13	1,8	0,8	3,8
Estadaje de la pieza ( $\geq T3a / < T3a$ )	0,48	0,7	0,3	1,7
PSA al diagnóstico ( $> 20 / \leq 20$ )	0,10	1,8	0,8	3,7

## DISCUSIÓN

---

El diagnóstico de adenocarcinoma de próstata mediante biopsia de próstata se ha triplicado en nuestra área sanitaria desde el año 2000 hasta el año 2010<sup>176</sup>; asimismo en este periodo se ha cuadruplicado el número de prostatectomías radicales realizadas (**figura 28**).



Un 53% de las prostatectomías radicales realizadas en nuestro servicio pertenecen al periodo comprendido entre el año 2007 y el año 2011 (*figura 15*), lo que refleja directamente el aumento en la proporción de diagnósticos de cáncer de próstata en nuestro medio (*figura 28*) y puede ser una consecuencia indirecta del uso rutinario del PSA como herramienta diagnóstica.

## 1. DESCRIPCIÓN Y VARIACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A PROSTATECTOMÍA RADICAL A LO LARGO DEL TIEMPO

En la cohorte descrita el cáncer de próstata esporádico sometido a prostatectomía radical representa un 91% de los pacientes, mientras que un 9% de pacientes tenían antecedentes familiares (padre y/o hermano con diagnóstico previo de adenocarcinoma de próstata) (*tabla 6*).

Los estudios genéticos más recientes sugieren que los factores hereditarios pueden ser responsables del 5-10% de los cánceres de próstata<sup>177-179</sup>, si bien estos datos se refieren a diagnósticos de adenocarcinoma de próstata mediante biopsia y no se disponía para el estudio de los datos referentes al resto de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata que no habían sido sometidos a prostatectomía radical.

El pico de incidencia diagnóstico de cáncer de próstata se produce entre los 70 y los 74 años<sup>180,181</sup>. Un estudio publicado recientemente sobre el perfil de cáncer de próstata diagnosticado en el año 2010 en 25 centros españoles sitúa la mediana de edad al diagnóstico en 69 años, si bien los pacientes sometidos a prostatectomía radical presentan medianas de edad más bajas entre 60-64 años<sup>182</sup>.

La mediana de edad de los pacientes incluidos en el estudio y sometidos a prostatectomía radical fue de 65 años (*tabla 6*) y por tanto no difiere de la experiencia recogida en dicha publicación española, ni difiere tampoco de la experiencia publicada recientemente por el Grupo Escandinavo en Cáncer de Próstata (SPCG4)<sup>183</sup> en 695 pacientes con enfermedad clínicamente localizada que fueron randomizados a prostatectomía radical o a observación y que situaron la mediana de edad tanto de los pacientes sometidos a prostatectomía radical como de los sometidos a observación en 65 años.

No se ha encontrado a lo largo de los tres periodos estudiados una diferencia en la edad de los pacientes sometidos a prostatectomía radical (*tabla 19*), lo que podría apoyar la hipótesis de que no ha existido un cambio en la mentalidad de los urólogos en nuestro medio que siguen proponiendo la prostatectomía radical como técnica con intención curativa en los pacientes más jóvenes.

A pesar del gran número de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata con enfermedad localizada no existe un consenso sobre la forma de tratamiento más adecuado.

Un estudio multiestatal llevado a cabo por el Centro para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC) en los Estados Unidos y publicado en 2010 pone de manifiesto que la población < 60 años recibe prostatectomía radical como forma de tratamiento con mayor frecuencia que la población mayor de 70 años (72% frente a 20%)<sup>184</sup> y otro estudio que representa la experiencia de un solo centro encuentra que un 62% de los pacientes ≤ 63 años son sometidos a prostatectomía radical frente a un 21% de los de > 74 años<sup>185</sup>.

El PSA al diagnóstico de los pacientes en nuestro estudio se encuentra en el rango de lo publicado por otros autores<sup>186-188</sup>, y se ha encontrado a lo largo del tiempo una disminución en el valor del PSA al diagnóstico de los pacientes que van a ser sometidos a prostatectomía radical (*tabla 19*). El porcentaje de pacientes sometidos a prostatectomía radical con PSA al diagnóstico > 20 se ha reducido en un 60% entre el primer y el tercer periodo y el porcentaje de pacientes sometidos a prostatectomía radical con PSA < 10 supone en el último periodo un 76% frente al 56% del primer periodo (*tabla 19*). El porcentaje de pacientes en cualquiera de los periodos con PSA > 20 es más bajo que el recogido en otras series<sup>188-190</sup>; la ausencia de datos referentes en nuestro estudio a fechas anteriores a 1994 puede haber influido.

Se encontró en el análisis realizado que un 66% de los pacientes sometidos a prostatectomía radical se habían diagnosticado con un estadiaje clínico T1c (*tabla 6*). En la literatura encontramos un porcentaje entre un 56 % y un 75 % de pacientes sometidos a prostatectomía radical con estadiaje clínico = T1c<sup>57,186,191,192</sup>; si bien las series más antiguas como la de la Universidad de Columbia<sup>189</sup> que incluyen pacientes diagnosticados en 1988 ofrecen las cifras más bajas.

Al igual que otros autores<sup>186,193,194</sup> también se ha encontrado en nuestro estudio un mayor número de diagnósticos con estadiaje clínico = T1c con el paso del tiempo (*tabla 19*), expresión de la generalización en el uso del PSA como herramienta diagnóstica.

Un 71% de pacientes se diagnosticaron en la biopsia de próstata con un score de Gleason ≤ 6 (*tabla 6*); encontrando cifras similares en la literatura (37 – 76%)<sup>186,187,195,196</sup>. Al igual que otros autores<sup>186,193</sup> se ha observado también la presencia de un menor número de pacientes cuyo score de Gleason en la biopsia era ≤ 6 con el paso del tiempo (*tabla 19*).

Como consecuencia de un diagnóstico con valores más bajos de PSA y de un estadiaje clínico más favorable, el estadiaje anatomopatológico en las piezas de prostatectomía

radical ha mejorado con el paso del tiempo (*tabla 19* y *tabla 20*) como sucede en otras series publicadas<sup>187,188,193</sup>, aunque sorprende el alto porcentaje (39%) de pacientes con estadiaje de la pieza T2c en nuestros resultados.

Sin embargo el comportamiento más favorable de las variables preoperatorias no ha modificado el porcentaje de pacientes que se diagnostican con una suma final del grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$  en la pieza de prostatectomía radical (*tabla 20*). Se encontró en el estudio que un 10% de los pacientes presentaban una suma final del grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$  (*tabla 7*). Otros autores han publicado porcentajes similares en sus series (6-10%)<sup>186,197,198</sup>.

Sin embargo puede que estos enfermos cuyo Grado de Gleason de la pieza ha sido  $\geq 8$  se hayan sido diagnosticados con estadiajes más favorables en la pieza quirúrgica. Al menos un 61% de pacientes con una suma final del grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$  en nuestro estudio no presentan enfermedad extracapsular y un 46% estaban libres de márgenes quirúrgicos positivos (*tabla 28*). De cualquier forma queda patente en los resultados encontrados que el riesgo de enfermedad extracapsular es 3,3 veces mayor cuando el Grado de Gleason de la pieza es  $\geq 8$  que cuando es  $< 8$  y que el riesgo de encontrar márgenes quirúrgicos positivos es 3,2 veces mayor cuando el Grado de Gleason de la pieza es  $\geq 8$  que cuando es  $< 8$  (*tabla 28*).

El incremento con el paso del tiempo en el porcentaje de pacientes cuya suma final del grado de Gleason de la pieza =7, a expensas de la disminución en el porcentaje de diagnósticos Gleason  $\leq 6$  (*tabla 13*) puede deberse como en otras series a los cambios propuestos en la Reunión Internacional de Consenso de Anatomopatólogos expertos en Urología que modificó los criterios diagnósticos de la suma final de grado de Gleason 6 y 7 tras revisar los criterios de los patrones 3 y 4<sup>121,194,199</sup>.

Se encontró que el Grado de Gleason en la pieza de prostatectomía radical de los pacientes de más de 70 años era más alto comparado con el Grado de Gleason de los pacientes más jóvenes (*tabla 10*). Un publicación reciente del grupo EMPact de la Asociación Europea de Urología<sup>200</sup> encuentran también una diferencia estadísticamente significativa en la probabilidad de encontrar un Grado de Gleason en la pieza  $\geq 8$  cuando compara la población de más de 70 años sometida a prostatectomía radical frente a la población de  $< 60$  años.

Aunque la mayoría de los pacientes del estudio fueron sometidos a linfadenectomía, ésta fue en su mayoría limitada a la cadena obturatriz. El bajo porcentaje de pacientes con invasión ganglionar (*tabla 7*) impide establecer conclusiones.

Todos los estudios publicados con anterioridad muestran una tasa de incidencia de infiltración perineural entre 32–79%<sup>141,142,201,202</sup>. Se encontró en este estudio un porcentaje incluido en este rango (*tabla 2*). Merrilees y colaboradores<sup>203</sup> observaron un porcentaje todavía mayor (90%) de lo publicado en la literatura utilizando técnicas de inmunohistoquímica para la determinación de la proteína S-100, además de diferenciar la presencia de infiltración perineural intra y extraprostática, hecho diferencial, que nosotros no hemos realizado. La definición usada por los anatomopatólogos de nuestro hospital de infiltración perineural ha sido la presencia de células tumorales en el espacio perineural adyacente a un nervio.

Los datos publicados de tasas de incidencia de invasión linfovascular varían ampliamente entre 5–53%<sup>134,146,148,151,152</sup> y los resultados de este estudio muestran un porcentaje incluido en este rango (*tabla 7*). No hemos encontrado en la literatura datos que avalen la observación de que el porcentaje de invasión linfovascular haya disminuido de un 24–13% con el paso del tiempo. Algunos autores<sup>204</sup> ponen en relación las discrepancias en los porcentajes de hallazgo de invasión linfovascular con el uso de técnicas de inmunohistoquímica, que en nuestro caso no han sido realizadas. Nuestros patólogos definen la invasión linfovascular como la presencia de células tumorales en el endotelio de vasos de pequeño tamaño no pudiendo diferenciar si eran estructuras vasculares puras o linfáticas.

En el concepto de márgenes quirúrgicos positivos, se ha considerado tanto la presencia de células tumorales más allá de la cápsula prostática en el punto de corte de la pieza por parte del cirujano como la presencia de una técnica quirúrgica inadecuada, en la cual parte de la cápsula prostática no ha sido extirpada en la enfermedad organoconfinada. El porcentaje de márgenes quirúrgicos por técnica inadecuada en nuestra serie es de un 15% (*tabla 37*) y se encuentra en la parte baja de los datos publicados en la literatura que abarcan desde un 0-61%<sup>133,126,205-207</sup>. Los márgenes quirúrgicos en nuestro centro se evalúan como márgenes distales (ápex), basales (próximos al cuello vesical) y circunferenciales (anterolaterales o posterolaterales). La ausencia de márgenes basales en nuestra serie puede deberse a la dificultad encontrada en ocasiones por los patólogos en

diferenciar la invasión del cuello vesical (estadiaje patológico T4) de un margen quirúrgico en el cuello. De cualquier forma sólo 18 pacientes fueron diagnosticados como T4 en nuestra serie (*tabla 7*). La proporción de márgenes quirúrgicos positivos en la literatura es variada (8–57%)<sup>126,127,130</sup>, siendo en nuestra serie de un 30 % (*tabla 7*) y aunque no hemos observado diferencias estadísticamente significativas en la variación de este porcentaje a lo largo del tiempo si que ha habido una disminución estadísticamente significativa en el porcentaje de márgenes quirúrgicos positivos amplios que puede ser debido a la generalización en el uso del PSA para discernir a los candidatos a biopsia prostática, a la migración del estadiaje y al perfeccionamiento de la técnica quirúrgica por parte de nuestros cirujanos, aunque esta cohorte no representa una experiencia quirúrgica individual. Por el número de márgenes que marcan PSA en la primera determinación tras la cirugía, en su mayoría los márgenes difusos que lo hacen en un 67% frente a los apicales que lo hacen en un 9%, y los focales que lo hacen en un 25% (*tabla 9a*), puede parecer que los márgenes difusos van a ser responsables de un mayor porcentaje de recidivas bioquímicas. Este hecho lo han constatado en la literatura numerosos grupos<sup>208-211</sup>; cabe destacar el 40% de recidiva bioquímica de PSA a los 5 años en márgenes focales frente a un 65% en los difusos publicado por Epstein y colaboradores<sup>212</sup> en 1993, aunque este dato como tal no se ha analizado en nuestro estudio.

Como es esperable la mayoría de márgenes que se han asociado a una elevación en la primera determinación de PSA han sido los márgenes difusos. Un 52% de todos los márgenes difusos mostraban elevación de PSA en la primera determinación.

Nuestros patólogos no suelen informar de la distancia de las células tumorales al margen de resección cuando éste es negativo apoyándose en datos publicados con anterioridad<sup>213</sup> en los que la distancia entre 0,02 y 5 mm de las células tumorales al margen de resección no tiene significado pronóstico. Debido a ello no hemos recogido dicha información.

Recientemente Lu y colaboradores<sup>214</sup> han publicado que la presencia de células tumorales en la proximidad del borde quirúrgico se relaciona no solo con hallazgos anatomopatológicos más adversos en la pieza de prostatectomía radical sino también con un mayor riesgo de recidiva bioquímica. Dichos autores definieron para su estudio una proximidad de las células tumorales a menos de 0,1 mm del borde quirúrgico.

Entre un 27–53% de pacientes que se someten a prostatectomía radical experimentan recidiva bioquímica requiriendo muchos de ellos un segundo tratamiento<sup>187,189,215</sup>. El

porcentaje de recidivas bioquímicas encontrado (*tabla 9a*) en los pacientes de nuestra cohorte se encuentra dentro de lo esperable (23%) y hay que tomar con precaución la disminución de recidivas bioquímicas en el último periodo dado el menor tiempo de seguimiento de los pacientes.

Cuando se analizó si el PSA al diagnóstico había sido distinto por periodos en función de que los pacientes presentaran posteriormente recidiva bioquímica o no se observó que ambas variables se asociaban de forma independiente al PSA al diagnóstico y que la diferencia entre el PSA al diagnóstico de los pacientes con recidiva bioquímica o sin ella es independiente del periodo, no existiendo interacción entre ambas (*tabla 22 y figura 16*). No hemos encontrado datos publicados al respecto de este análisis.

## **2. VARIABLES PREOPERATORIAS COMO PREDICTORAS DE LOS HALLAZGOS EN LA PIEZA DE PROSTATECTOMIA RADICAL**

Se ha valorado el comportamiento de las variables preoperatorias PSA al diagnóstico, estadiaje clínico al diagnóstico y grado de Gleason de la biopsia como predictoras de los hallazgos anatomopatológicos en la pieza de prostatectomía radical (*tablas 11-16*).

El mejor modelo predictor de las tres variables combinadas en el análisis multivariado lo hemos encontrado para predecir el riesgo de enfermedad extracapsular o un estadiaje de la pieza  $\geq$  T3a, de modo que la magnitud de la asociación o el riesgo aumenta conforme aumenta de forma individual el valor de cada una de las variables predictoras evaluadas (*tabla 14*). La variable con mayor fuerza de asociación como factor pronóstico independiente de enfermedad extracapsular ha sido el PSA al diagnóstico (al comparar PSA  $> 20$  frente a PSA 10-20 y frente a PSA  $\leq 10$ ) y en segundo lugar el Grado de Gleason de la biopsia (al comparar el Grado de Gleason de la biopsia  $\geq 8$  frente al Grado de Gleason de la biopsia  $=7$  y frente al Grado de Gleason de la biopsia  $\leq 6$ ). La probabilidad estimada de enfermedad extracapsular a partir de la "odds ratio" de los pacientes con PSA al diagnóstico  $> 20$  es de un 80%, o dicho de otro modo el riesgo de enfermedad extracapsular en estos mismos pacientes se multiplica por 3,8 para los pacientes con PSA al diagnóstico  $> 20$  frente a  $\leq 20$ . En 1999 y en 2001 Partin<sup>93,216</sup>, en 2002 Taneja<sup>217</sup> y en 2007 Makarov<sup>87</sup> publican un modelo predictor de características similares al hallado en nuestros resultados.

La variable a estudio que mejor comportamiento ha tenido como factor predictor independiente del Grado de Gleason de la pieza ha sido el Grado de Gleason de la biopsia (*tabla 15*).

Mediante función logística se ha elaborado un nomograma para establecer la probabilidad de enfermedad extracapsular o estadiaje de la pieza  $\geq T3a$  en base a nuestras variables predictoras. Dicho modelo es más general que los publicados por otros autores (*tabla 17*) puesto que solo diferenciamos la presencia de un tacto rectal normal de uno anormal (estadiaje clínico  $\leq T1c / > T1c$ ). La exactitud con un punto de corte al 50 % es muy buena para predecir enfermedad organoconfinada y debemos bajar el punto de corte al 22% para conseguir predecir extensión extracapsular con una sensibilidad del 65% (*tabla 18*). La discriminación de nuestro modelo es aceptable puesto que el área bajo la curva es de 0,71 [0,67-0,75] (*figura 14*) pero inferior a la discriminación publicada por otros autores<sup>93,218-220</sup>, aunque hay que tener en cuenta que la mayoría de modelos publicados tratan de predecir enfermedad organoconfinada.

### **3. RELACION ENTRE LA PRESENCIA DE INFILTRACIÓN PERINEURAL Y LAS VARIABLES PREOPERATORIAS, DE LA PIEZA DE PROSTATECTOMÍA RADICAL Y POSTOPERATORIAS**

Se encontró que los pacientes con infiltración perineural presentaban un peor perfil de las variables preoperatorias analizadas (*tabla 23*), así como un peor perfil de los datos de la pieza de prostatectomía radical (mayor estadiaje en la pieza, mayor número de márgenes quirúrgicos positivos) (*tabla 24*) y asimismo presentaron un mayor porcentaje de recidivas bioquímicas (*tabla 25*) que los pacientes sin infiltración perineural.

Estos resultados son similares a los publicados por Lee y colaboradores<sup>221</sup> en 2007, quienes encontraron una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de infiltración perineural y un perfil peor de las variables preoperatorias (estadiaje clínico, grado de Gleason de la biopsia y PSA al diagnóstico).

Numerosas publicaciones avalan la asociación entre la presencia de peores datos pronósticos en la pieza de prostatectomía radical entre los pacientes con infiltración perineural<sup>141,142,202</sup>. Lee y colaboradores<sup>222</sup> publicaron en 2010 su experiencia sobre 361

pacientes sometidos a prostatectomía radical encontrando infiltración perineural en un 52% de casos. Dichos pacientes mostraron de forma estadísticamente significativa un peor estadiaje de la pieza, un mayor porcentaje de invasión linfovascular y un grado de Gleason en la pieza más alto.

Ozcan<sup>141</sup> en 2001, Daggy<sup>202</sup> en 2004 y Jeon<sup>142</sup> en 2009 encuentran también resultados similares a los nuestros.

Masieri<sup>223</sup> encontró una relación estadísticamente significativa entre la presencia de infiltración perineural, el estadiaje de la pieza y el Grado de Gleason de la misma. Sin embargo no encontró diferencias en el PSA al diagnóstico entre los pacientes con infiltración perineural o sin ella.

En nuestros resultados cuando los pacientes presentan infiltración perineural el riesgo de enfermedad extracapsular se multiplica por 9 y el riesgo de infiltración de las vesículas seminales se multiplica por 33 (*tabla 24*).

Encontramos también una relación estadísticamente significativa entre la asociación de infiltración perineural y la afectación de ganglios linfáticos (*tabla 24*) aunque dado el bajo número de pacientes en la serie con afectación de ganglios linfáticos no hemos podido comprobar si la infiltración perineural es un factor pronóstico independiente para la afectación de ganglios linfáticos, hallazgo que Stone<sup>224</sup> publicó en 1998.

#### 4. RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE INVASIÓN LINFOVASCULAR Y LAS VARIABLES PREOPERATORIAS, DE LA PIEZA DE PROSTATECTOMÍA RADICAL Y POSTOPERATORIAS

Se ha encontrado entre los pacientes con invasión linfovascular un PSA al diagnóstico mayor, resultados más adversos en la pieza de prostatectomía radical (el riesgo de infiltración de las vesículas seminales se multiplica por 20 en los pacientes con infiltración linfovascular) así como un PSA postoperatorio más alto y un mayor porcentaje de recidivas bioquímicas (*tabla 26 y tabla 27*), datos encontrados también por otros autores<sup>134,153,225,226</sup>.

Yee y colaboradores<sup>225</sup> publicaron en 2011 un porcentaje de un 10% de invasión linfovascular en una serie de 1.298 prostatectomías radicales, en las cuales encontraron que un 75% de sus pacientes con invasión linfovascular presentaban extensión extracapsular frente a solo un 30% de los que no tenían invasión linfovascular y encontraron un 28% márgenes quirúrgicos positivos entre los que presentaban invasión linfovascular frente a un 12% de márgenes quirúrgicos positivos entre los que no presentaban invasión linfovascular.

Un 28% de los pacientes con invasión linfovascular en nuestro estudio tenían un grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$  frente a un 7% de los que no tenían invasión linfovascular (*tabla 26*). Aunque la diferencia en porcentajes es menor que la encontrada por otros autores<sup>134,204,225-227</sup>, el resultado es estadísticamente significativo.

## 5. PERFIL ONCOLÓGICO DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DEL GRADO DE GLEASON DE LA PIEZA DE PROSTATECTOMÍA RADICAL (<8 / ≥8). RELACIÓN CON LOS VALORES DE PSA AL DIAGNÓSTICO.

Algunos autores<sup>228,229,230</sup> han acordado que los pacientes que presentan un grado de Gleason en la biopsia  $\geq 8$  tienen un bajo potencial de curación tras prostatectomía radical, sobre todo porque además asocian cifras más altas de PSA al diagnóstico o incluso cifras muy bajas reflejando esto último la presencia de diferenciación neuroendocrina.

En el estudio publicado por Teeter y colaboradores<sup>228</sup> el riesgo relativo de presentar un tiempo de duplicación de PSA postoperatorio inferior a 9 meses se multiplica por 4,8 cuando el Grado de Gleason de la pieza es  $\geq 8$  y en el estudio de Rogers y colaboradores<sup>230</sup> los pacientes cuyo Grado de Gleason de la pieza era  $\geq 8$  presentaban con mayor frecuencia no solo elevación de PSA postoperatorio sino también metástasis a distancia en una proporción de un 49% frente a solo un 7% cuando el Grado de Gleason de la pieza era  $< 6$ .

El porcentaje de pacientes en la mayoría de los estudios publicados con grado de Gleason en la pieza  $\geq 8$  ronda el 10%<sup>186,197,198,231</sup> y se trata de pacientes que se diagnostican habitualmente con cifras de PSA más elevado como en nuestros resultados.

Además en la mayoría de las series publicadas<sup>197,198,232</sup> como se ha encontrado en nuestros resultados los pacientes se presentan con un estadio patológico mayor (en nuestros resultados un 39% de los pacientes cuyo grado de Gleason de la pieza era  $\geq 8$  presentaban extensión extracapsular frente a un 12% de los que el grado de Gleason de la pieza era  $< 8$ ) (tabla 28); y en algunas series<sup>231-234</sup> el porcentaje de enfermedad extracapsular en estos pacientes llega al 70%.

Lughezzani y colaboradores<sup>232</sup> publicaron en Enero de 2012 su experiencia sobre 580 prostatectomías radicales con resultado de la suma de Grado de Gleason en la pieza  $\geq 8$ . Estos autores encontraron hasta un 78% de pacientes con extensión extracapsular y un 48% de los mismos presentan invasión de vesículas seminales.

Debido a la presencia de una enfermedad más agresiva en los pacientes con grado de Gleason  $\geq 8$ , muchos de estos pacientes van a requerir tratamiento adyuvante tras la prostatectomía radical, algunos incluso antes de presentar recidiva bioquímica y otros tras el diagnóstico de la misma.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa cuando se comparó el porcentaje de recidivas bioquímicas entre los pacientes con Grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$  frente a los pacientes cuyo Grado de Gleason ha sido  $< 8$  (*tabla 29a*).

La presencia de márgenes quirúrgicos positivos en nuestros pacientes con Grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$  ha sido de un 54 % frente a un 27% en los pacientes con Grado de Gleason de la pieza  $< 8$ , hecho que ha contribuido a que un mayor porcentaje de pacientes en nuestra serie así como en otras publicadas<sup>232,235</sup> haya recibido terapia adyuvante precoz en forma de hormonoterapia o radioterapia (*tabla 28 y 29a*). En el estudio publicado por Lughezzani y colaboradores<sup>232</sup> hasta un 71% de los pacientes cuyo Grado de Gleason de la pieza era  $\geq 8$  requirieron terapia adyuvante en forma de radioterapia, hormonoterapia o ambas combinadas; un 31% de estos pacientes presentaban enfermedad organoconfinada frente a un 62% que presentaban enfermedad no organoconfinada.

Nuestro porcentaje de márgenes quirúrgicos positivos en estos pacientes (*tabla 28*) es equivalente al publicado en 2007 por Rodriguez Cobarruvias<sup>231</sup> y colaboradores (42%) y Lau y colaboradores<sup>236</sup> (54%) en 2001.

Aunque la serie de Lughezzani y colaboradores<sup>232</sup> no muestra el porcentaje de pacientes con márgenes quirúrgicos positivos, hasta un 20% de pacientes en su serie requiere radioterapia adyuvante y un 10% hormonoterapia, porcentajes ambos que casi doblan a los porcentajes que requieren terapia adyuvante entre nuestros pacientes.

La serie publicada por Lau y colaboradores<sup>236</sup> en 2001 refleja también un mayor porcentaje de pacientes con grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$  que requiere terapias adyuvantes y que alcanza a un 45% de los mismos.

Sin embargo no parece existir una asociación entre una mayor o menor mortalidad por cáncer de próstata en los pacientes con grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$  frente a los  $< 8$  (*tabla 29a*), por lo que probablemente la terapia adyuvante recibida no implica tampoco una mayor supervivencia.

Otra forma indirecta de evaluar la presencia de márgenes quirúrgicos positivos o la probabilidad de desarrollar recidiva bioquímica es la primera cifra de PSA postoperatorio.

Se ha analizado si el PSA postoperatorio era distinto en aquellos pacientes con Grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$  en función de que su PSA al diagnóstico fuera mayor o menor,

encontrando que las diferencias en el PSA postoperatorio que se dan en los pacientes con un grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$  no son las mismas en los tres grupos de PSA establecidos existiendo interacción entre ambas (*tabla 30 y figura 17*).

Sin embargo al analizar el PSA a los 6 meses se observa como las diferencias en el PSA a los 6 meses que se dan en los pacientes en función del grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$  se mantienen constantes sea cual sea el nivel de PSA al diagnóstico (*tabla 31 y figura 18*).

Asumiendo que el PSA al diagnóstico es uno de los factores pronósticos independientes de recidiva bioquímica en la inmensa mayoría de publicaciones<sup>237-241</sup> se ha analizado si el PSA al diagnóstico aumenta la probabilidad de encontrar enfermedad extracapsular o un estadiaje de la pieza  $\geq T3a$  en los pacientes en función de que el Grado de Gleason de la pieza sea  $<8/\geq 8$ , encontrando que en los que confiere una mayor probabilidad de enfermedad extracapsular es en los pacientes con PSA al diagnóstico  $> 20$  ng/ml y grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$ , en los cuales el riesgo de encontrar enfermedad extracapsular es 2,2 veces mayor cuando el Grado de Gleason de la pieza es  $\geq 8$  que cuando es  $< 8$  (*tabla 32*).

Igualmente la probabilidad de invasión linfovascular y de infiltración perineural aumenta más y de forma estadísticamente significativa en los pacientes con grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$  cuando el PSA al diagnóstico es  $> 20$  ng/ml (*tabla 33 y tabla 34*).

La influencia del PSA al diagnóstico en los pacientes en función de su Grado de Gleason de la pieza tiene impacto en nuestros resultados aumentando el riesgo de márgenes quirúrgicos positivos en todos los grupos y en el que más en los pacientes cuyo PSA al diagnóstico ha sido  $> 20$ , en los que la probabilidad de encontrar márgenes quirúrgicos positivos es del 79% siendo la diferencia estadísticamente significativa cuando se compara a los pacientes con Grado de Gleason  $\geq 8$  frente a los que su Grado de Gleason es  $< 8$ . También se ha encontrado esta diferencia aunque de menor magnitud en los pacientes con PSA 10-20 aunque tanto la relevancia estadística como la significación clínica es dudosa debido al bajo número de pacientes con grado de Gleason  $\geq 8$  en la serie (*tabla 35*).

Debido al escaso número de muertes por cáncer de próstata y por otras causas no es posible establecer ninguna conclusión a cerca de si el PSA al diagnóstico influye en la mortalidad cáncer específica en los pacientes con grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$ .

## 6. IMPORTANCIA DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS EN LA ENFERMEDAD ORGANOCONFINADA Y EN LA ENFERMEDAD EXTRACAPSULAR.

En una serie de 4629 prostatectomías radicales realizadas por 44 cirujanos, Eastham y colaboradores<sup>126</sup> encontraron que el cirujano era un factor predictor independiente para la existencia de márgenes quirúrgicos positivos, lo que equivale a decir que la experiencia y la destreza quirúrgica son importantes.

Un estudio más reciente publicado en 2010 por tres grupos americanos<sup>242</sup> (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, University of Columbia y Cleveland Clinic) recoge la experiencia de 7765 pacientes sometidos a prostatectomía radical abierta por distintos cirujanos. En este estudio se identificaron 2.059 pacientes con márgenes quirúrgicos positivos (27%). En el análisis multivariado la experiencia quirúrgica de los cirujanos se asociaba fuertemente con la probabilidad de presentar un margen quirúrgico positivo ( $p=0,017$ ) y la probabilidad de presentar un margen quirúrgico positivo era de un 40% para un cirujano con una experiencia  $\leq 10$  casos y ésta disminuía a un 25% para cirujanos con una experiencia de al menos 250 casos (RR:15%; IC 95%:(18-25%))

Aunque la vía de abordaje (perineal frente a retropúbica, abierta frente a laparoscopia) parece en las series recientes tener importancia, todas las prostatectomías analizadas en nuestra serie fueron realizadas por vía retropúbica.

Otro de los factores de riesgo reconocido por distintos autores<sup>243</sup> para la presencia de márgenes quirúrgicos positivos es la preservación de las bandeletas neurovasculares, hecho que no se ha analizado al revisar las fichas quirúrgicas.

En cuanto a la preservación del cuello vesical, otro de los factores reconocidos como factor de riesgo para la presencia de márgenes quirúrgicos positivos<sup>244</sup>, no ha sido valorado como tal al presentar pocos pacientes afectación del cuello vesical.

El hallazgo de un margen quirúrgico positivo asociado con enfermedad extracapsular en la pieza de prostatectomía radical es un factor de mal pronóstico<sup>130,245,246</sup>. Sin embargo no está bien documentado y no existe acuerdo unánime sobre si un margen positivo sin enfermedad extracapsular tiene un pronóstico similar.

Hay múltiples razones por las que un margen quirúrgico puede ser positivo, incluyendo la incisión iatrogénica de la cápsula o la presencia de tumor extracapsular y que llega al borde

de resección. La cápsula prostática en el apex no está bien definida por lo que es difícil establecer la presencia o ausencia de extensión extracapsular en el apex.

Excluyendo a los pacientes con afectación del cuello vesical se ha encontrado un 27% de pacientes con márgenes quirúrgicos positivos en nuestra serie, de los cuales un 15% presentan enfermedad organoconfinada (*tabla 37*), dato que está en consonancia con los publicados por Freedland y colaboradores<sup>205</sup> en el año 2003. Estos autores encontraron un 13% de pacientes con estas características y que son inferiores a los publicados por otros autores<sup>126,206</sup> que encuentran porcentajes de hasta un 61%. Estas diferencias podrían explicarse por los criterios usados en la selección de los pacientes candidatos a cirugía, la técnica quirúrgica, la experiencia de los cirujanos y la metodología de análisis anatomopatológico de la pieza de prostatectomía radical.

Aunque se encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor de una discreta mayor edad en los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos carece de relevancia clínica.

Nuestros pacientes con márgenes quirúrgicos positivos y enfermedad extracapsular tenían un PSA al diagnóstico más alto que los que sus márgenes eran negativos y también fue mayor que el PSA al diagnóstico de los pacientes con enfermedad organoconfinada independientemente del estado de sus márgenes (*tabla 38*) al igual que los resultados encontrados por Freedland y colaboradores<sup>205</sup>.

Ya se había comentado anteriormente que las variables preoperatorias eran capaces de predecir hallazgos en la pieza de prostatectomía radical y en el análisis multivariado tanto el PSA al diagnóstico como el estadiaje clínico se comportaban como variables predictoras independientes de la probabilidad de presentar márgenes quirúrgicos positivos en la pieza de prostatectomía radical, por tanto es concordante con la asociación existente entre los márgenes quirúrgicos positivos y las variables PSA al diagnóstico y estadiaje clínico al diagnóstico tanto en los pacientes con enfermedad organoconfinada como en los que presentaban enfermedad extracapsular. No existe sin embargo asociación entre la presencia de márgenes quirúrgicos positivos y un peor Grado de Gleason en la biopsia (*tabla 40a y b*).

Al igual que los resultados publicados por Freedland y colaboradores<sup>205</sup>, los pacientes con enfermedad organoconfinada y márgenes quirúrgicos negativos presentan el Grado de Gleason de la pieza más bajo (*tabla 41a*).

Los pacientes con enfermedad extracapsular y márgenes quirúrgicos positivos presentaban un mayor porcentaje de invasión linfovascular que aquellos con márgenes quirúrgicos negativos (*tabla 41b*). Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de invasión linfovascular y los márgenes quirúrgicos positivos en los pacientes con enfermedad organoconfinada (*tabla 41a*); puede que este último hallazgo no refleje exactamente una mala técnica quirúrgica en estos pacientes.

Existía una mayor probabilidad de encontrar ganglios linfáticos positivos entre los pacientes con enfermedad extracapsular aunque el resultado no fue estadísticamente significativo (*tabla 41b*). Lo más probable es que el efecto sea debido al peor perfil global de la enfermedad extracapsular.

Asimismo el PSA postoperatorio en los pacientes con enfermedad extracapsular y márgenes quirúrgicos positivos era mayor que el PSA postoperatorio de cualquiera de los otros grupos de pacientes (*tabla 42*).

Si se considera el PSA postoperatorio como un posible predictor de recidiva bioquímica, un estudio publicado por Barocas y colaboradores<sup>247</sup> no encontró diferencias entre en el riesgo de recidiva bioquímica tras prostatectomía radical en los pacientes con enfermedad organoconfinada y márgenes quirúrgicos positivos y los pacientes con enfermedad organoconfinada y márgenes quirúrgicos negativos, aunque Blute y colaboradores<sup>208</sup> si encontraron diferencias entre ambos grupos aunque los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos y enfermedad organoconfinada tenían menos riesgo de recidiva bioquímica que los enfermos con enfermedad extracapsular.

Freedland y colaboradores<sup>205</sup> encontraron que los pacientes con enfermedad organoconfinada y márgenes quirúrgicos positivos tenían tasas similares de recidiva bioquímica que aquellos con enfermedad extracapsular independientemente de sus márgenes quirúrgicos.

Aunque no se está analizando recidiva bioquímica si no primer PSA tras cirugía nuestros datos apoyan el hecho de que los pacientes con extensión extracapsular y márgenes quirúrgicos positivos presentan una cifra de PSA más alto tras cirugía. Es decir, la presencia

de márgenes quirúrgicos positivos es importante en nuestra serie porque además los pacientes con enfermedad organoconfinada y márgenes quirúrgicos positivos presentan un PSA postoperatorio mayor que aquellos con márgenes negativos independientemente de si estos últimos tienen enfermedad organoconfinada o extracapsular (*tabla 42*).

Si se tiene en cuenta los porcentajes de recidiva bioquímica en función de los márgenes quirúrgicos en los pacientes con enfermedad organoconfinada y con enfermedad extracapsular encontramos que los pacientes con un porcentaje más alto de recidiva bioquímicas son los que presentan enfermedad extracapsular y márgenes quirúrgicos positivos (*tabla 43b*) seguidos de los que presentan enfermedad organoconfinada y márgenes quirúrgicos positivos (*tabla 43a*). Los pacientes con menor porcentaje de recidiva bioquímica son los que presentan enfermedad organoconfinada y margen quirúrgico negativo, los cuales solo recidivan en un 15% (*tabla 43a*).

Nuestros datos claramente reflejan la importancia de los márgenes quirúrgicos positivos tanto en la enfermedad organoconfinada como en la enfermedad extracapsular y no apoyan a los publicados en 2011 por Pstuka y colaboradores<sup>246</sup> en los que cualquier paciente con enfermedad extracapsular presenta mayores porcentajes de recidiva bioquímica que los enfermos con enfermedad organoconfinada y márgenes quirúrgicos positivos.

Uno de los beneficios teóricos de la radioterapia precoz es disminuir la tasa de recidiva bioquímica y en base a ese potencial beneficio un 18% de pacientes con enfermedad extracapsular y márgenes quirúrgicos positivos (*tabla 43b*) recibieron radioterapia precoz frente a solo un 6 % de los pacientes de los pacientes con enfermedad organoconfinada y márgenes quirúrgicos positivos (*tabla 43a*). No hemos analizado el porcentaje de recidivas bioquímicas en estos pacientes sometidos a radioterapia precozmente puesto que en total solo se radiaron 29.

Se ha publicado en 2012 una revisión sistemática sobre el momento idóneo de radiar a los pacientes después de prostatectomía radical<sup>248</sup>. Un total de 41 series publicadas que englobaban a 5.597 pacientes cumplían criterios para ser evaluadas en la revisión. En esta revisión se encontró que los dos únicos factores que tenían impacto en la supervivencia libre de progresión eran el PSA con el que se radia el paciente y la dosis de radioterapia recibida, hasta el punto que por cada ng/ml de elevación de PSA postoperatorio supone una pérdida de un 2,6% en la supervivencia libre de progresión y por cada Gy de

incremento en la dosis de radioterapia recibida hay una ganancia de un 2% en la supervivencia libre de progresión bioquímica. En esta revisión ni la presencia de márgenes quirúrgicos positivos, ni la extensión extracapsular, ni la invasión de vesículas seminales ni la afectación de los ganglios linfáticos tienen impacto en la supervivencia libre de progresión. Cuando los pacientes incluidos en esta revisión se habían radiado con cifras de PSA postoperatorio  $< 0,2$  ng/ml la supervivencia libre de progresión alcanzaba el 64%, por lo que los autores firmantes de esta revisión proponen radiar a los pacientes cuando su PSA postoperatorio es  $> 0,05$  ng/ml (indicador probable de que existe carga tumoral) y antes de que alcance un valor de  $0,2$  ng/ml.

## 7. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES PERTENECIENTES AL GRUPO DE ALTO RIESGO.

La Asociación Europea de Urología<sup>249</sup> considera como pacientes de alto riesgo aquellos cuyo PSA al diagnóstico es  $> 20$  ng/ml, el estadiaje clínico es  $\geq T3a$  o la suma del grado de Gleason de la biopsia es  $\geq 8$ .

Aunque D'Amico<sup>240</sup> considera que también pertenecen al grupo de alto riesgo los pacientes que presentan un estadiaje clínico igual a T2c.

Es conocido la infraestimación entre el grado de Gleason en la biopsia y en la pieza aunque en el grupo donde en general mayor tasa de concordancia hay es en los patrones  $\geq 8$ <sup>119,120,121</sup>.

Nuestros anatomopatólogos encontraron una tasa de concordancia entre el grado de Gleason de la biopsia y el de la pieza de prostatectomía radical de  $0,47$ .

El tacto rectal realizado por el Urólogo identificó un 32% de pacientes con estadiaje clínico T2a-T2c (*tabla 6*), mientras que en la pieza de prostatectomía radical encontramos un 77% de pacientes con estadiaje T2a-T2c (*tabla 7*), aunque ya hemos discutido que los estadiajes clínicos más altos se han asociado con peores perfiles en la pieza de prostatectomía radical.

La variable menos sometida a criterios individuales y por tanto subjetivos es por tanto el PSA al diagnóstico, también discutido anteriormente como predictor de hallazgos en la pieza de prostatectomía radical. De hecho el PSA al diagnóstico se comporta como factor

pronóstico independiente de un mayor estadiaje de la pieza (*tabla 14*) y de la probabilidad de márgenes quirúrgicos positivos (*tabla 16*) en nuestra serie. Sin embargo el PSA al diagnóstico no es capaz de predecir en el análisis multivariado un mayor grado de Gleason de la pieza (*tabla 15*).

Dada la variabilidad del estadiaje clínico y del grado de Gleason de la biopsia, nos pareció que lo más adecuado era estudiar el grupo de alto riesgo con las características de la pieza de la prostatectomía radical.

El grupo más numeroso de pacientes dentro de estos pacientes de alto riesgo fue el que presentaba un estadiaje de la pieza  $\geq$  T3a (*tabla 44*).

La probabilidad de encontrar un estadiaje de la pieza  $\geq$  T3a fue mayor que la de los otros dos factores del grupo de alto riesgo cuando había al menos dos de estos factores presentes (*tabla 48*).

Analizadas las variables preoperatorias de los pacientes que presentaban uno frente al menos dos de los factores de riesgo de este grupo definido de alto riesgo, encontramos una mayor probabilidad de que los pacientes con al menos dos factores de riesgo presentaran un grado de Gleason en la biopsia  $\geq$  8, y una cifra de PSA al diagnóstico más elevada. De hecho la presencia de dos factores del grupo de alto riesgo aumentaba un 78% la probabilidad de que el grado de Gleason de la biopsia hubiera sido  $\geq$  8 (*tabla 45*).

Evaluadas las variables anatomopatológicas de la pieza de prostatectomía radical encontramos que el riesgo de presentar márgenes quirúrgicos positivos se multiplicaba por 3,3 cuando había al menos dos factores del grupo de alto riesgo frente a la presencia de un solo factor (*tabla 46*).

Otras variables como la invasión linfovascular y la infiltración perineural también mostraron una asociación estadísticamente significativa con la presencia de al menos dos factores de riesgo (*tabla 46*).

En general los tres factores de este grupo de alto riesgo se asocian con un mayor riesgo de presentar márgenes quirúrgicos positivos.

Determinados estudios<sup>154,155</sup> avalan la hipótesis de que la probabilidad de encontrar enfermedad ganglionar cuando el PSA es  $< 20$  es  $< 1\%$  por lo que ni siquiera estos pacientes deben someterse a screening mediante prueba de imagen para descartar enfermedad ganglionar antes de la prostatectomía radical.

Se ha encontrado una mayor asociación entre PSA  $> 20$  y afectación de los ganglios linfáticos en las piezas de prostatectomía radical siendo el PSA al diagnóstico  $> 20$  la variable del grupo de alto riesgo la que ha presentado una mayor asociación (*tabla 50*).

No se ha encontrado una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de recidivas bioquímicas cuando había dos factores frente a cuando había un solo factor. Aunque de forma individual los pacientes con PSA  $> 20$  son los que presentan el peor comportamiento en cuanto a recidiva bioquímica, este grupo solo refleja una cuarta parte de los pacientes del grupo de alto riesgo y desconocemos que porcentaje de pacientes presentaba además algún otro factor asociado. Por la suma obtenida en el riesgo estimado del grupo de estadiaje de la pieza y del grado de Gleason de la pieza parece que esta combinación pudiera haber sido la más frecuente en los pacientes con al menos dos factores de riesgo.

Del mismo modo la probabilidad de que los pacientes con al menos dos factores de riesgo se radiaran de forma precoz fue mayor que la probabilidad de los que solo tenían un factor de riesgo. La variable que asoció una mayor probabilidad de radiarse de forma precoz fue el estadiaje  $\geq T3a$  (*tabla 51a*), lo cual refleja una tendencia en los últimos años a radiar de forma precoz a estos pacientes aunque no presentaran márgenes positivos o un grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$ .

No se encontraron diferencias en la mortalidad cáncer específica ni en la mortalidad por otras causas en función de número de factores de alto riesgo presentes. Aunque la probabilidad de morir por cáncer de próstata era mayor en los pacientes con PSA al diagnóstico  $> 20$  y con estadiaje de la pieza  $\geq T3a$  (*tabla 51b y 51a respectivamente*) dado el bajo número de pacientes fallecidos por cáncer de próstata en la serie la relevancia del dato es escasa.

Egger y Scardino<sup>197</sup> publicaron en 2011 la probabilidad de morir por cáncer de próstata en 11.521 pacientes tratados mediante prostatectomía radical ente 1985 y 2005 encontrando que la tasa de muertes por cáncer de próstata en los pacientes con grado de

Gleason de la pieza  $\geq 8$  aunque era menor de la esperada al realizar el análisis por subgrupos de edad la mortalidad por cáncer de próstata era mayor en los pacientes de  $> 70$  años y grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$ .

El hecho de encontrar en esta amplia serie una menor mortalidad que la esperada suscita un debate en torno a que incluso algunos pacientes con enfermedad de mal pronóstico tras prostatectomía radical ni siquiera van a requerir terapias secundarias pues el riesgo de morir de cáncer de próstata es mínimo. Aun más, pone de manifiesto el sobretratamiento de muchos pacientes con enfermedad de bajo riesgo cuya supervivencia cáncer específica no se va a ver modificada incluso aunque no se traten.

Dentro del grupo de pacientes con estadiaje de la pieza  $\geq T3a$ , aunque sabemos que un 40% tenían invasión de vesículas seminales no hemos diferenciado en nuestro estudio aquellos que tenían invasión de las vesículas seminales para calcular el riesgo de morir por cáncer de próstata por lo que no podemos afirmar que esta es mayor al igual que en la serie publicada por Eggener y Scardino<sup>197</sup>.

## **8. ESTUDIO PRONÓSTICO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA MEDIANTE CURVAS DE KAPLAN-MEIER**

El análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier introduce una variable de interés que es el tiempo que tarda en producirse un evento que en nuestro estudio es la variable resultado principal "recidiva bioquímica".

De todas las variables estratificadas para las que se realizó la estimación mediante las curvas de Kaplan-Meier la variable cuya presencia se asoció con un menor tiempo hasta recidiva bioquímica fue el PSA al diagnóstico (*figura 19b*). Los pacientes con PSA al diagnóstico  $> 20$  ng/ml presentaron una supervivencia mediana inferior a 50 meses, mientras que la supervivencia mediana para los pacientes con PSA al diagnóstico  $\leq 10$  ng/ml fue de 160 meses. La probabilidad de estar libre de recidiva bioquímica a 25 meses de seguimiento para el grupo de pacientes con PSA  $> 20$  fue del 50% y a 75 meses del 30%. Winkler y colaboradores<sup>215</sup> publicaron en 2004 una probabilidad de recidiva bioquímica a

60 meses de seguimiento del 28% en pacientes con PSA > 20 ng/ml; discretamente inferior a nuestra probabilidad a 60 meses que fue del 38%.

El tiempo hasta recidiva bioquímica en los pacientes con estadiaje de la pieza  $\geq$  T3a fue menor que el presentaron los pacientes con estadiaje de la pieza T2c o el que presentaron los pacientes con estadiaje de la pieza T2a y T2b (*figura 19a*). El tiempo hasta recidiva bioquímica menor en los pacientes con estadiaje de la pieza  $\geq$  T3a hizo que la probabilidad de estar libre de recurrencia disminuyese de un 80% a 25 meses de seguimiento a un 30% a 100 meses de seguimiento. El Hospital Universitario de Duke<sup>250</sup> en Estados Unidos publicó en 2010 los datos referentes a 1.980 prostatectomías radicales con enfermedad clínicamente localizada. Si bien esta serie presenta un porcentaje de enfermedad que afecta a ambos lóbulos del 76% y que contrasta con los datos de nuestra serie cuyo porcentaje de enfermedad que afecta a ambos lóbulos clínicamente localizada es del 50%. La probabilidad de estar libre de recidiva bioquímica a 60 meses en la serie del Hospital de Duke es semejante a la nuestra (79% frente a un 76% respectivamente). La probabilidad de estar libre de recidiva bioquímica a 60 meses para T2a y T2b en su serie es del 86% y 79% respectivamente. En nuestro análisis los pacientes T2a y T2b han sido analizados en el mismo grupo y su probabilidad de estar libre de recidiva bioquímica a 60 meses es de 85% (*figura 19a*) (nuestro porcentaje de pacientes con estadiaje T2a duplica al de la serie del Hospital de Duke).

Los pacientes con Grado de Gleason de la pieza = 8 presentaron una mediana hasta recidiva bioquímica semejante a los pacientes con grado de Gleason de la pieza = 7 pero distinta de las de los pacientes con Grado de Gleason de la pieza =6 (*figura 19c*).

Los pacientes pertenecientes al grupo pronóstico 3 y 4 presentaron un menor tiempo hasta recidiva bioquímica que los pacientes del grupo pronóstico 2 y que los del grupo pronóstico 0 y 1 (*figura 19d*).

No se puede establecer ninguna conclusión en la mediana hasta recidiva bioquímica en función del periodo en que fueron operados los pacientes puesto que el tiempo de seguimiento para los pacientes del último periodo es menor no llegando a alcanzar en ningún momento la mediana (*figura 20*). Para el análisis se excluyeron todos aquellos pacientes con un seguimiento inferior a 36 meses y la probabilidad calculada de estar libre de recidiva bioquímica fue similar en los tres grupos.

La experiencia publicada por Winkler y colaboradores<sup>215</sup> sobre varios hospitales ingleses en Noviembre de 2004 pone de manifiesto una semejanza en la probabilidad de estar libre de recidiva bioquímica a los 60 meses en función del estadiaje de la pieza. Este grupo encontró una probabilidad de estar libre de recidiva bioquímica en los pacientes con estadiaje la pieza  $\geq$  T3a del 48% y la probabilidad de estar libre de recidiva bioquímica en este mismo grupo a 60 meses en nuestra serie fue del 42% (*figura 19a*).

Los datos publicados por este grupo inglés<sup>215</sup> referentes a la probabilidad de estar libre de recidiva bioquímica a 60 meses para pacientes con PSA > 20 fue del 20%, algo inferior al registrado en nuestra serie del 38%.

Este mismo grupo encuentra una probabilidad de estar libre de recidiva bioquímica a 60 meses del 21% en los pacientes cuyo grado de Gleason de la pieza es  $\geq$  8 que contrasta con la probabilidad de estar libre de recidiva bioquímica para estos pacientes en nuestra serie del 57% (*figura 19c*). La diferencia tan amplia encontrada podría explicarse por una mayor proporción de pacientes con enfermedad extracapsular en la serie inglesa (42%), puesto que la proporción de pacientes con grado de Gleason de la pieza  $\geq$  8 es de un 10% como la nuestra. Hay que resaltar que los datos publicados en 2004 por este grupo inglés atienden a un histórico de pacientes que en un amplio porcentaje fueron operados entre 1989 y 1999.

Tanto los pacientes con infiltración perineural como los pacientes con invasión linfovascular presentaron medianas hasta recidiva bioquímica menores que aquellos pacientes que no presentaban dichos factores de riesgo (*figura 21 y figura 22*). Los pacientes sin infiltración perineural no llegaron nunca a alcanzar la mediana de tiempo hasta progresión y destaca una menor probabilidad de estar libre de recidiva bioquímica en el grupo de pacientes con invasión linfovascular que en el grupo de pacientes con infiltración perineural.

Numerosos autores<sup>142,204,225,226,239,251</sup> encuentran como nosotros una diferencia estadísticamente significativa en la probabilidad de estar libre de recidiva bioquímica a 60 meses cuando están presentes la infiltración perineural y la invasión linfovascular aunque otros<sup>134,202,203,223</sup> no lo han encontrado.

En 2009 Jeon y colaboradores<sup>142</sup> publican su experiencia con los datos de infiltración perineural e invasión linfovascular en sus pacientes sometidos a prostatectomía radical. El porcentaje de invasión linfovascular en su serie fue del 17% y el de infiltración perineural del 42%; esta última discretamente inferior a la encontrada en nuestros pacientes. La

comparativa entre sus resultados y los nuestros para la probabilidad de estar libre de recidiva bioquímica ante la presencia de infiltración perineural e invasión linfovascular a 60 meses es 58% frente a 50% y 46% frente a 42%.

Cuando se analizó el tiempo hasta recidiva bioquímica para los pacientes con grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$  en función de la variable PSA al diagnóstico  $> 20$  frente a  $\leq 20$  ng/ml se observó que la presencia de un PSA al diagnóstico  $> 20$  ng/ml al estratificar a estos pacientes por sus cifras de PSA al diagnóstico les confiere un menor tiempo hasta recidiva bioquímica, inferior a 50 meses, mientras que el tiempo hasta recidiva bioquímica se duplica para los pacientes con PSA  $\leq 20$  ng/ml (*figura 24*).

No hemos comprobado sin embargo si la estratificación de los pacientes con grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$  en función del estadiaje de la pieza tiene impacto en la probabilidad de estar libre de recidiva bioquímica como si han realizado otros autores <sup>232,234,252</sup> encontrando diferencias estadísticamente significativas a favor de un menor tiempo hasta recidiva bioquímica en aquellos pacientes con grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$  que presentan en el momento de la prostatectomía radical enfermedad extracapsular.

La importancia de los márgenes quirúrgicos fue evaluada también mediante curvas de Kaplan-Meier encontrando una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo hasta recidiva bioquímica al estratificar a los pacientes con enfermedad organoconfinada en función de la presencia o no de márgenes quirúrgicos positivos. La probabilidad de estar libre de recidiva bioquímica a 60 meses fue del 85% para aquellos pacientes cuyos márgenes quirúrgicos eran negativos y del 58% para aquellos pacientes cuyos márgenes quirúrgicos eran positivos (*figura 25*).

Cuando comparamos la probabilidad de estar libre de recidiva a 60 meses de los pacientes con enfermedad organoconfinada y márgenes quirúrgicos positivos frente a los pacientes con enfermedad extracapsular estratificados en función de la presencia o no de márgenes quirúrgicos positivos, obtuvimos un peor comportamiento en cuanto a los tiempos hasta recidiva bioquímica en todos los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos; si bien el peor comportamiento lo presentaban los pacientes con enfermedad extracapsular frente a los que presentaban enfermedad organoconfinada. Nuestras tasas de recidiva bioquímica a 60 meses para enfermedad organoconfinada y márgenes quirúrgicos positivos, enfermedad extracapsular y márgenes quirúrgicos negativos y enfermedad extracapsular y márgenes

quirúrgicos positivos fue de un 58% frente a un 78% frente a un 38% respectivamente (*figura 26*).

El análisis realizado por el Hospital Universitario de Duke<sup>250</sup> muestra una probabilidad de estar libre de recidiva bioquímica a 60 meses en pacientes con enfermedad organoconfinada entre un 60-65% para enfermos con márgenes quirúrgicos positivos y del 80% para aquellos cuyos márgenes quirúrgicos son negativos.

Cuando Psutka y colaboradores<sup>246</sup> compararon las curvas de supervivencia para recidiva bioquímica en sus pacientes sometidos a prostatectomía radical encontraron una diferencia estadísticamente significativa a favor de los márgenes quirúrgicos positivos en los pacientes con enfermedad organoconfinada si bien la probabilidad de estar libre de recidiva bioquímica a 60 meses cuando los márgenes quirúrgicos son positivos es algo mayor que la nuestra (72%). Al comparar la probabilidad de estar libre de recidiva a 60 meses de los pacientes con enfermedad organoconfinada y márgenes quirúrgicos positivos frente a los pacientes con enfermedad extracapsular estratificados en función de la presencia o no de márgenes quirúrgicos positivos obtuvo unos resultados dispares a los nuestros ya que en su análisis cualquier paciente con enfermedad extracapsular independientemente de sus márgenes quirúrgicos presenta una probabilidad de estar libre de recidiva bioquímica a 60 meses entre un 50 y un 55%, mientras que la probabilidad de estar libre de recidiva bioquímica en la enfermedad organoconfinada con márgenes quirúrgicos positivos es del 75%.

Nuestros resultados ponen de manifiesto el impacto de los márgenes quirúrgicos en la recidiva bioquímica en nuestra serie, mientras que los resultados de Psutka y colaboradores<sup>246</sup> enfatizan la importancia de la enfermedad extracapsular.

En cualquier caso no se ha analizado la influencia sobre la probabilidad de que bien los márgenes quirúrgicos positivos se radien en mayor o menor cuantía que la enfermedad extracapsular en ninguno de los dos estudios.

## 9. ESTUDIO PRONÓSTICO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA.

Para garantizar en el estudio la diferencia mínima relevante que queríamos detectar (magnitud del efecto) hicimos los cálculos del tamaño muestral necesario para cada una de las variables predictoras para las cuales se iba a investigar el efecto recidiva bioquímica. Disponíamos de un tamaño muestral adecuado para detectar diferencias para todas las variables excepto para la variable Grado de Gleason de la pieza.

En el estudio univariado todas las variables preoperatorias introducidas salvo la edad se comportaban como factores pronósticos de forma individual, del mismo modo las variables anatomopatológicas principales analizadas en la pieza de prostatectomía radical presentaron el mismo comportamiento e introdujimos en el modelo dos variables postoperatorias como la primera determinación de PSA postoperatoria y el PSA a los 6 meses de modo que ambas se comportaron también como factores pronósticos en el análisis univariado (*tabla 53*). La primera determinación de PSA postoperatorio suele realizarse en nuestro centro a los 2 meses de la cirugía.

La mayoría de modelos publicados en la literatura incluyen solo variables de la pieza de prostatectomía radical y el PSA al diagnóstico como variable preoperatoria<sup>93,101,133,219,215,228</sup>. Algunos autores<sup>130,253,254</sup> han incluido en sus modelos la administración de radioterapia adyuvante, variable que no hemos introducido pues solamente se han radiado de forma precoz 33 pacientes y por ello no podíamos considerarla en nuestra hipótesis como una variable predictora de interés.

En líneas generales la mayoría de autores<sup>93,101,133,219,215,228</sup> ha encontrado que el PSA al diagnóstico, el estadiaje de la pieza y el grado de Gleason de la pieza se comportaban como factores pronósticos independientes en el análisis multivariado aplicando diversos métodos de regresión.

Todos los resultados obtenidos previo a la realización de análisis multivariado orientaban a que en nuestra serie existen unas variables predictoras que podían tener más interés que otras al haber encontrado mayor porcentaje de recidivas bioquímicas cuando éstas estaban presentes y que son el PSA al diagnóstico, los márgenes quirúrgicos positivos, el estadiaje de la pieza y por último el grado de Gleason de la pieza que muestra en otras series un comportamiento pronóstico independiente<sup>93,101,133,219,215,228</sup>.

Por ello, incluimos una serie de interacciones entre el PSA y esas otras variables predictoras (*tabla 54*) que podían tener mayor interés para describir mejor el impacto sobre la recidiva bioquímica, es decir intentamos averiguar si el efecto del PSA sobre la recidiva bioquímica dependía en parte del grado de Gleason de la pieza, de la presencia o no de márgenes quirúrgicos positivos y del estadiaje de la pieza.

Fijando el nivel de significación ( $p$ )  $< 0,05$  como se ha hecho de forma habitual a lo largo de todo el estudio, tanto PSA al diagnóstico, estadiaje de la pieza, márgenes quirúrgicos, infiltración perineural y PSA postoperatorio se han comportado como factores pronósticos independientes de recidiva bioquímica (*tabla 54*). De todas estas variables, la que mayor HR presentaba era la variable margen quirúrgico puesto que el riesgo de presentar recidiva bioquímica es 3,2 veces mayor cuando los márgenes quirúrgicos son positivos que cuando no lo son.

Por otra parte el riesgo de presentar recidiva bioquímica es 1,61 veces mayor cuando el Grado de Gleason de la pieza es  $\geq 8$  que cuando es  $< 8$ . Varios factores pueden haber influenciado el hecho de no alcanzar mayor nivel de significación en la variable Grado de Gleason de la pieza como son un tamaño muestral insuficiente para la diferencia que queríamos detectar y la dicotomización de la variable para su análisis que podría estar magnificando el comportamiento de los pacientes con Grado de Gleason de la pieza = 7 que han sido analizados conjuntamente con los pacientes con Grado de Gleason de la pieza  $\leq 6$  en nuestra serie. No sabemos tampoco si la modificación de los criterios de gradación realizada en la reunión de consenso (SIUP) en 2005 habría cambiado los criterios en nuestros pacientes al no haberse revisado las piezas quirúrgicas con anterioridad a dicha fecha.

Fijando un nivel de significación de 0,1 recomendado por distintos autores<sup>255</sup> en modelos multivariados para las tres interacciones evaluadas, la presencia de un grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$  y la presencia de un estadiaje de la pieza  $\geq T3a$  actúan como modificadores del efecto en la asociación entre el PSA y la recidiva bioquímica, por lo que podemos decir que existe interacción y que el efecto del PSA sobre la recidiva bioquímica es distinto en función de que el estadiaje de la pieza sea mayor y también es distinto en función de que el grado de Gleason de la pieza sea más alto (*tabla 54*).

En cuanto a las variables preoperatorias introducidas en el modelo multivariado el estadiaje clínico y el grado de Gleason de la biopsia pierden su valor pronóstico independiente (*tabla 54*).

La experiencia publicada por Bastian y colaboradores<sup>256</sup> sobre el impacto de las variables preoperatorias en la recidiva bioquímica pone de manifiesto que en su serie no solo el PSA al diagnóstico es importante, sino que también lo es el estadiaje clínico al diagnóstico. Bastian introduce en su modelo la variable periodo haciendo referencia al momento en el que el paciente es sometido a prostatectomía radical, variable que no hemos introducido en nuestro modelo al no encontrar diferencias en el análisis de supervivencia y disponer de un 50% de la serie con un menor tiempo de seguimiento. Su modelo está diseñado para el estudio de pacientes con enfermedad de alto riesgo al diagnóstico y no incluye variables de la pieza de prostatectomía radical.

Las variables preoperatorias cuando se introducen solas en un modelo predictor de recidiva bioquímica tienen una exactitud limitada y algunos autores<sup>237,257,258</sup> han demostrado la presencia de cambios en el riesgo de recidiva bioquímica después de obtener los datos anatomopatológicos de la pieza de prostatectomía radical. Un estudio publicado por Laudano y colaboradores<sup>237</sup> demuestra que hasta un 13% de pacientes presentan cambios sustanciales de al menos un 15% de incremento en el riesgo de recidiva bioquímica al disponer de los datos anatomopatológicos.

Los márgenes quirúrgicos suscitan cada vez mayor interés como factor pronóstico independiente de recidiva bioquímica teniendo en cuenta que son pacientes que pueden ser candidatos a terapias adyuvantes antes de presentar recidiva bioquímica. La presencia de márgenes quirúrgicos positivos es la variable que mayor asociación muestra con la recidiva bioquímica en nuestra serie y es importante tanto en enfermedad localizada como en enfermedad extracapsular.

Ploussard y colaboradores<sup>130</sup> introducen en su modelo predictor de recidiva bioquímica en función del estadiaje de la pieza a los márgenes quirúrgicos, al grado de Gleason de la pieza y al PSA al diagnóstico demostrando una diferencia estadísticamente significativa a favor de un mayor riesgo de recidiva bioquímica cuando los márgenes son positivos en enfermedad organoconfinada y en enfermedad extracapsular que no invade las vesículas seminales, perdiendo su valor pronóstico independiente cuando hay afectación de las vesículas seminales o invasión del cuello vesical.

Algunos autores como Jayachandran y colaboradores<sup>133</sup> han evaluado la presencia de márgenes amplios frente a márgenes pequeños junto con el resto de variables predictoras principales de la pieza de prostatectomía radical y el PSA al diagnóstico encontrando que los márgenes amplios son un factor predictor independiente de recidiva bioquímica. No se ha evaluado la presencia de márgenes amplios frente a márgenes pequeños en el análisis multivariado al estar dicotomizada la variable margen quirúrgico en positiva o negativa.

La infiltración perineural se comporta en nuestra serie como una variable predictora independiente de recidiva bioquímica. Algunos autores como Ozcan<sup>141</sup> y Jeon<sup>142</sup> obtuvieron el mismo resultado que nosotros pero otros autores como Maru<sup>259</sup> y Miyake<sup>260</sup> en distintas publicaciones encontraron que los pacientes con infiltración perineural tenían unas características más adversas en las piezas de prostatectomía pero no lograron demostrar el valor pronóstico independiente de dicha variable para recidiva bioquímica en un modelo multivariado.

Aunque la invasión linfovascular presentaba valor pronóstico en el estudio univariado, lo perdió en el multivariado por lo que no hemos podido demostrar su valor pronóstico independiente (*tabla 53 y 54*).

Los resultados encontrados en la literatura al respecto son contradictorios.

Una revisión sistemática publicada recientemente<sup>153</sup> recoge los datos disponibles de 19 estudios en los que se informaba de los resultados del análisis multivariado para recidiva bioquímica evaluando la variable invasión linfovascular. En 11 de estos 19 estudios la invasión linfovascular era un factor pronóstico independiente de recidiva bioquímica. En los estudios que incluían un mayor número de pacientes el valor pronóstico de la invasión linfovascular era menor. Cuando la variable predictora invasión linfovascular era considerada como la variable principal en el estudio ésta se comportaba como factor pronóstico independiente en menos del 50% de dichos estudios. Por otro lado la información en cuanto a la magnitud del efecto fue evaluada en algunos estudios mediante regresión logística y en otros, mediante regresión de Cox por lo que en algunos la magnitud del efecto puede estar sobrevalorada. Algunos estudios incluían un elevado porcentaje de pacientes con enfermedad extracapsular y otro no.

Basándonos en estos datos podríamos afirmar que no existe todavía suficiente evidencia científica para considerar la invasión linfovascular como un factor predictor independiente de recidiva bioquímica.

Cuando se analizó la variable PSA postoperatorio, se encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor de un valor de PSA postoperatorio más alto en los pacientes con PSA al diagnóstico  $> 20$  ng/ml (*tabla 52c*), márgenes quirúrgicos positivos (*tabla 42*), enfermedad extracapsular (*tabla 52b*), Grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$  (*tabla 29b*). Al analizar el valor pronóstico de recidiva bioquímica de esta variable se encontró que es un factor pronóstico independiente de recidiva bioquímica en nuestra serie (*tabla 54*).

Naselli y colaboradores<sup>241</sup> encontraron unos resultados similares a los nuestros al analizar los factores que se asocian a una persistencia de PSA elevado tras cirugía. En su modelo predictor de recidiva bioquímica el PSA postoperatorio se comportaba como factor pronóstico independiente de recidiva bioquímica junto con el estadiaje de la pieza, la invasión de los ganglios linfáticos y los márgenes quirúrgicos.

Sengupta y colaboradores<sup>229</sup> encontraron también unas características clínicas y patológicas más adversas entre los pacientes cuyo PSA postoperatorio era  $> 0,04$ . Estos pacientes además tenían peores tasas de supervivencia libre de recidiva bioquímica comparado con los pacientes con PSA indetectable tras prostatectomía radical. Estas diferencias persistían además después del análisis multivariado ajustado para otras variables como el PSA al diagnóstico, el grado de Gleason de la pieza, la invasión de las vesículas seminales y los márgenes quirúrgicos.

## **10. ESTUDIO PRONÓSTICO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA EN FUNCIÓN DE LA COMBINACIÓN DEL ESTADIAJE DE LA PIEZA Y DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS**

Mediante el modelo elaborado se ha podido demostrar en un análisis multivariado la importancia de los márgenes quirúrgicos en cualquier tipo de enfermedad, organoconfinada o extracapsular, y se ha demostrado también que la presencia de márgenes amplios frente a márgenes focales es un factor pronóstico independiente de recidiva bioquímica también en nuestros pacientes (*tabla 55*).

## 11. ESTUDIO PRONÓSTICO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA, MORTALIDAD POR CÁNCER DE PRÓSTATA Y MORTALIDAD POR CUALQUIER CAUSA EN LOS TRES SUBGRUPOS DEL GRUPO DE ALTO RIESGO

Todas las variables pertenecientes al grupo de alto riesgo se comportaron en el estudio multivariado como factores independientes de recidiva bioquímica (*tabla 58*). De todas las variables la que muestra mayor asociación con la recidiva bioquímica, la mortalidad cáncer específica y la mortalidad por cualquier causa es el PSA al diagnóstico. Un PSA > 20 ng/ml comporta un riesgo 2,5 veces mayor de recidiva bioquímica frente a un PSA ≤ 20 ng/ml. No sorprende este resultado puesto que en el modelo universal con todas las variables introducidas el PSA tenía peor pronóstico que el grado de Gleason de la pieza y que el estadiaje de la pieza.

En nuestra serie solamente el PSA al diagnóstico se comporta como factor pronóstico independiente de mortalidad por cáncer de próstata. El riesgo de morir por cáncer de próstata es 5,6 veces mayor cuando el PSA al diagnóstico es > 20 que cuando es < 20. Sin embargo estos datos hay que considerarlos con cautela puesto que de los 972 pacientes tan sólo fallecieron por cáncer de próstata 7.

Loeb y colaboradores<sup>261</sup> publicaron en 2010 sus resultados sobre mortalidad cáncer específica basándose en los criterios de D'Amico que definen enfermedad de alto riesgo aplicada a sus pacientes. Al realizar el análisis de supervivencia no encontró diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de morir por cáncer de próstata en función de las cifras de PSA ni en función del estadiaje clínico ni del Grado de Gleason de la biopsia. En el análisis multivariado para mortalidad por cáncer de próstata el grado de Gleason de la biopsia y el estadiaje clínico al diagnóstico se comportaban como factores pronósticos independientes de mortalidad por cáncer de próstata; sin embargo el PSA dejaba de conservar la magnitud del efecto. Ya nos hemos referido anteriormente a la limitación en la tasa de concordancia entre el grado de Gleason de la biopsia y el grado de Gleason de la pieza en nuestros resultados; por lo que utilizar los criterios preoperatorios para el análisis de mortalidad habría limitado aun más la obtención de alguna conclusión.

Ninguno de los factores del grupo de alto riesgo se comporta como factor pronóstico independiente para el evento morir por cualquier causa en el estudio multivariado (*tabla 58*).

El análisis de mortalidad presenta muchas limitaciones ante el bajo número de muertes en la cohorte.

Algunos autores<sup>262-264</sup> han investigado también si la presencia de márgenes quirúrgicos positivos en la pieza de prostatectomía radical, de la cual se conoce ya su papel predictor independiente de recidiva bioquímica, es un factor predictor independiente de mortalidad cáncer específica. Wright y colaboradores<sup>262</sup> encontraron que la presencia de márgenes quirúrgicos positivos se asocian a un riesgo 2,6 veces mayor de morir por cáncer de próstata (HR:2,6, IC 95%: 2,02-3,21). Este análisis no se ha realizado en nuestro estudio, pero si que sabemos que todas las muertes acontecidas por cáncer de próstata sucedieron en pacientes con márgenes quirúrgicos positivos, el estadiaje de la pieza mostraba extensión extracapsular en todo ellos y el Grado de Gleason de la pieza era  $\geq 8$  en 4 de los 7 pacientes.

## **CONCLUSIONES**

---

- El PSA al diagnóstico, el estadiaje de la pieza, los márgenes quirúrgicos, la infiltración perineural, y el primer PSA postoperatorio se comportan como factores predictores independientes de recidiva bioquímica.
- Los márgenes quirúrgicos positivos son un factor predictor independiente de recidiva bioquímica independientemente de que la enfermedad sea organoconfinada o extracapsular.
- La presencia de un Grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$  y la presencia de un estadiaje de la pieza  $\geq T3a$  actúan como modificadores del efecto en la asociación entre el PSA al diagnóstico y la recidiva bioquímica.
- Dentro de las variables del grupo definido como alto riesgo, el PSA al diagnóstico es el único factor predictor independiente de mortalidad cáncer específica con relevancia estadística.
- El mejor modelo de variables preoperatorias predictoras de los distintos hallazgos en la pieza de prostatectomía radical es el que ha sido de predecir un estadiaje de la pieza  $\geq T3a$ , en el cual, tanto el PSA al diagnóstico como el estadiaje clínico y el Grado de Gleason de la biopsia se comportan como factores predictores independientes.
- Los pacientes pertenecientes al tercer periodo se han diagnosticado con cifras más bajas de PSA y los hallazgos en la pieza de prostatectomía radical han sido más favorables diagnosticándose una menor proporción de pacientes con estadiaje de la pieza  $\geq T3a$ .

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

---

- Se disponía de un tamaño muestral adecuado para poder detectar diferencias en los porcentajes de recidiva bioquímica para todas las variables con excepción del grado de Gleason de la pieza  $\geq 8$  lo que puede haber limitado la obtención de los resultados deseados.
- Igualmente la dicotomización de la variable Grado de Gleason de la pieza ha impedido averiguar el comportamiento predictor de recidiva bioquímica de los pacientes cuyo Grado de Gleason de la pieza era = 7.
- Dado el escaso número de pacientes fallecidos en la cohorte la relevancia clínica de los resultados estadísticos del análisis de mortalidad en el grupo de pacientes de alto riesgo es escasa.
- El menor tiempo de seguimiento de los pacientes del último periodo no permite establecer conclusiones a favor de un menor porcentaje de recidivas bioquímicas.

## **BIBLIOGRAFÍA**

---

1. GLOBOCAN 2008. International Agency for Research on Cancer. <http://globocan.iarc.fr/>.
2. Cunha GR, Ricke W, Thomson A et al. Hormonal, cellular, and molecular regulation of normal and neoplastic prostatic development. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004; 92(4): 221-36.
3. Bonkhoff H: Analytical molecular pathology of epithelial-stromal interactions in the normal and neoplastic prostate. *Anal Quant Cytol Histol* 1998; 20(5): 437-42.
4. Bonkhoff H, Remberger K. Morphogenetic concepts of normal and abnormal growth in the human prostate. *Virchows Arch* 1998; 433(3): 195-202.
5. De Marzo AM, Nelson WG, Meeker AK et al. Stem cell features of benign and malignant prostate epithelial cells. *J Urol* 1998; 160(6 Pt2): 2381-92.
6. Hudson DL: Epithelial stem cells in human prostate growth and disease. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004; 7(3): 188-94.
7. Aumüller G, Leonhardt M, Janssen M et al. Neurogenic origin of human prostate endocrine cells. *Urology* 1999; 53(3): 1041-8.
8. Dizeyi N, Bjartell A, Hedlund P et al. Expression of serotonin receptors 2B and 4 in human prostate cancer tissue and effects of their antagonists on prostate cancer cells lines. *Eur Urol* 2005; 47(6): 895-900.
9. Heer R, Robson CN, Shenton BK et al. The role of androgen in determining differentiation and regulation of androgen receptor expression in the human prostatic epithelium transient amplifying population. *J Cell Sci* 2006; 119 (Pt7): 1416-24.
10. Robinson EJ, Neal DE, Collins AT. Basal cells are progenitors of luminal cells in primary cultures of differentiating human prostatic epithelium. *Prostate* 1998; 37(3): 149-60.
11. Chung LW, Davies R. Prostate epithelial differentiation is dictated by its surrounding stroma. *Mol Biol Rep* 1996; 23(1): 13-9.
12. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004; 101(10 Suppl): 2371-2490

13. Cózar JM, Miñana B, Gómez Veiga F et al. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. *BJUI* 2012; 19doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11504.
14. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003; 361(9360): 859-64.
15. Sridhar G, Masho SW, Adera T et al. Do African American men have lower survival from prostate cancer compared with white men?. A meta-analysis. *AM J Mens Health* 2010; 4(3): 189-206.
16. Ross LE, Taylor YJ, Richardson LC et al. Patterns in prostate-specific antigen test use and digital rectal examinations in the Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2002-2006. *J Natl Med Assoc* 2009; 101(4): 316-24.
17. Kims HS, Moreira DM, Jayachandran J et al. Prostate biopsies from black men express higher level of aggressive disease biomarkers than prostate biopsies from white men. *Prostate cancer Prostatic Dis* 2011; 14(3): 262-5.
18. Bangsi D, Zhou J, Sun Y et al. Impact of a genetic variant in CYP3A4 on risk and clinical presentation of prostate cancer among White and african-american men. *Urol Oncol* 2006; 24(1): 21-7.
19. Ahlbom A, Lichtenstein P, Malmström H et al. Cancer in twins, genetic and non genetic familial risk factors. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(4): 287-93.
20. Bratt O. Hereditary prostate cancer. Clinical aspects. *J Urol* 2002; 168(3): 906-13.
21. Silverman RH. Implication for RNaseL in prostate cancer biology. *Biochemistry* 2003; 42(7): 1805-12.
22. Nupponen N, Wallen MJ, Ponciano D et al. Mutational analysis of susceptibility genes RNaseL/HPC1, ELAC2/HPC2 and MSR1 in sporadic prostate cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 39(2): 119-25.
23. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15(7): 539-53.
24. Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw P. IDF Epidemiology Consensus Group 2005. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Diabetes Med* 2006; 23(5): 469-80.

25. Giralt M, Ritov VB, Menshikova EV et al. Interleukin-6 regulation of AMP-activated protein kinase. Potential role in the systemic response to exercise and prevention of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2006; 55(Suppl 2): S48-54.
26. Gaddam KK, Ventura HO, Lavie CJ. Metabolic syndrome and heart failure. The risk, paradox and treatment. *Curr Hypertens Rep* 2011; 13(2): 142-8.
27. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108(4): 414-9.
28. De Nunzio C, Aronson W, Freedland SJ et al. The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases. *Eur Urol* 2012; 61(3): 560-70.
29. Chu D, Freedland SJ. Metabolic risk factors in prostate cancer. *Cancer* 2011; 117(10): 2020-23.
30. De Nunzio C, Freedland SJ, Miano J. Metabolic syndrome is associated with high grade Gleason score when prostate cancer is diagnosed on biopsy. *Prostate* 2011; 71(14): 1492-98.
31. Wallner LP, Morgenstern H, McGree ME. The effects of metabolic conditions on prostate cancer incidence over 15 years of follow-up: results from the Olmsted County Study. *BJU Int* 2011; 107(6): 929-35.
32. Glode LM. Metabolic syndrome and prostate cancer. *Cancer* 2008; 112(10): 2103-5.
33. McGrowder DA, Jacson LA, Crawford TV. Prostate cancer and metabolic syndrome. Is there a link? *Asian Pacific J Cancer Prev* 2012; 13(1): 1-13.
34. Lund Haheim L, Wisløff TF, Holme I et al. Metabolic syndrome predicts prostate cancer in a cohort of middle-aged Norwegian men followed for 27 years. *Am J Epidemiol* 2006; 164(8): 769-74.
35. Mc Innis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Cancer Causes Control* 2006; 17(8): 989-1003.
36. Cohen PG. Obesity in men: the hypogonadal-estrogen receptor relationship and its effect on glucose homeostasis. *Med Hypotheses* 2008; 70(2): 358-60.

37. Platz EA, Leitzmann MF, Rifai N et al. Sex steroid hormones and the androgen receptor gen CAG repeat and subsequent risk of prostate cancer in the prostatic-specific antigen era. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(5): 1262-9.
38. Morote J, Ramirez C, Gomez E et al. The relationship between total and free serum testosterone and the risk of prostate cancer and tumour aggressiveness. *BJU Int* 2009; 104(4): 486-9.
39. Schwartz GG, Hulka BS. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (Hypothesis). *Anticancer Res* 1990; 10(5A): 1307-11.
40. Schwartz GG. Vitamin D and the epidemiology of prostate cancer. *Semin Dial* 2005; 18(4): 276-89.
41. Ahonen Mh, Tenkanen L, Teppo L et al. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Cancer Causes Control* 2000; 11(9): 847-52.
42. Alavanja MC, Samanic C, Dosemeci M et al.. *Am J Epidemiol* 2003; Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort 157(9): 800-14.
43. Hu WY, Guang-Bin S, Dan-Pin H et al. Actions of estrogens and endocrine disrupting chemicals on human prostate stem- progenitor cells and prostate cancer risk. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2012; 354(1-2): 63-71.
44. Usmani KA, Rose RL, Hodgson E. Inhibition and activation of the human liver microsomal and human cytochrome P450 3A4 metabolism of testosterone by deployment-related chemicals. *Drug Metab Dispos* 2003; 31(4): 384-91.
45. Ho SM, Tang WY, Belmonte J et al. Developmental exposure estradiol and bisphenol A (BPA) increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant (PDE4D4) in the rat prostate. *Cancer Res* 2006; 66(11): 5624-32.
46. Prins GS. Endocrine disruptors and prostate cancer risk. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15(3): 649-53.
47. Lemmen JG, Arends RJ, Van der Saag PT. In vivo imaging of activated estrogen receptors in utero by estrogens and bisphenol A. *Environ Health Perspect* 2004; 112(15): 1544-49.

48. Hu WY, Shi GB, Lam HM et al. Estrogen-initiated transformation of prostate epithelium derived from normal human prostate stem-progenitor cells. *Endocrinology* 2011; 152(6): 2150-65.
49. Marks LS, Hess DL, Dorey FJ et al. Prostatic tissue testosterone and dihydrotestosterone in African-American and white men. *Urology*. 2006; 68(2): 337-41.
50. Southwell J, Chowdhury SF, Gottlieb B et al. An investigation into CAG repeat length variation and N/C terminal interactions in the T877A mutant androgen receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008; 111(1-2): 138-46.
51. Rodriguez Gonzalez G, Cabrera S, Ramirez-Moreno R et al. Short alleles of both GGN and CAG repeats at the exon-1 of the androgen receptor gene are associated to increased PSA staining and a higher Gleason score in human prostatic cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009; 113(1-2): 85-91.
52. Li J, Coates RJ, Gwinn M et al. Steroid 5  $\alpha$  reductase type 2 (SRD5a2) gene polymorphisms and risk of prostate cancer. *Am J Epidemiol* 2010; 171(1): 1-13.
53. Ornish D, Weidner G, Fair WR et al. Intensive lifestyle changes may affect the progression of prostate cancer. *J Urol* 2005; 174(3): 1065-9.
54. Blair A, Fraumeni JF. Geographic patterns of prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1978; 61(6): 1379-84.
55. Rose DP, Boyar AP, Wynder EL. International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate and colon, and per capita food consumption. *Cancer* 1986; 58(11): 2363-71.
56. Freedland SJ, Mavropoulos J, Wang A et al. Carbohydrate restriction, prostate cancer growth and the insulin-like growth factor axis. *Prostate* 2008; 68(1): 11-9.
57. Okotie OT, Roehl KA, Han M, et al Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology* 2007; 70(6): 1117-20.
58. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 2008; 54(3): 581-8.
59. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317(15): 909-16.

60. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151(5): 1283-90.
61. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, et al. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl* 1996;7: 3-16.
62. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $<$  or  $=4.0$  ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350(22): 2239-46.
63. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, 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* 1998; 279(19): 1542-7.
64. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, et al; Prostate Specific Antigen Working Group. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol* 2008; 179(6): 2181-5.
65. Bussemakers MJ, Van Bokhoven A, Verhaegh GW et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999; 59(23): 5975-9.
66. Hessel D, Klein Gunnewiek JMT, Van Ort I et al. DD3-PCA3 based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003; 44(1): 8-16.
67. Tinzi M, Marberger M, Horvath S et al. RNA analysis in urine – a perspective for detecting prostate cancer. *Eur Urol* 2004; 46(2): 182-7.
68. Groskopf J, Aubin SM, Deras IL et al. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem* 2006; 52(6): 1089-95.
69. Auprich M, Bjartell A, Chun F et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol* 2011; 60(5): 1045-54.
70. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 2008; 179(5): 1804-9.

71. Heidenreich PJ, Bastian J, Bellmunt M et al. European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer 2011; 8-163.
72. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Radiology* 1989; 170(3 Pt 1): 609-15.
73. Stephan C, Klaas M, Muller C, et al. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific-antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem* 2006; 52(1): 59-64.
74. Moore CK, Karikhalli S, Nazeer T, et al. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol* 2005; 173(1): 70-2.
75. Walz J, Graefen M, Chun FK, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol* 2006; 50(3): 498-505.
76. Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006; 175(5): 1605-12.
77. Donovan J, Hamdy F, Neal D, et al; Prostate Testing for Cancer and Treatment ( ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess* 2003; 7(14): 1-88.
78. Linzer DG, Stock RG, Stone NN, et al. Seminal vesicle biopsy: accuracy and implications for staging of prostate cancer. *Urology* 1996; 48(5): 757-61.
79. Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the Tyrol Screening Project. *Eur Urol* 2005; 48(6): 916-21.
80. Andriole GL, Crawford ED, Grubb LR et al. Mortality results from a randomized Prostate- Cancer Screening Trial. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1310-9.
81. Schöder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European Study. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1320-8.
82. Andriole GL, Crawford ED, Grubb LR et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer screening trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(2): 125-32.

83. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Prostate cancer mortality at eleven years of follow-up. *N Engl J Med* 2012; 366(11): 981-90.
84. Illic D, O'Connor D, Green S et al. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJUI* 2011; 107(6): 882-91.
85. Wilt TJ, Michael MPH, Brawer K et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367(3): 203-13.
86. Epstein JI, Carmichael MJ, Pizov G, et al. Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term followup. *J Urol* 1993; 150(1): 135-41.
87. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB et al. Updated nomogram to predict pathological stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage and biopsy Gleason score (Partin tables). *Urology*. 2007; 69(6): 1095-101.
88. Eifler JB, Feng Z, Lin MB et al. An update prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJUI* 2012 /doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11324.X.
89. Smith JA Jr, Scardino PT, Resnik MI et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective multi-institutional trial. *J Urol* 1997; 157(3): 902-06
90. Hsu CY, Joniau S, Oyen R et al. Detection of clinical unilateral T3a prostate cancer by digital rectal examination or transrectal ultrasonography. *BJU Int* 2006; 98(5): 982-5.
91. Mortensen MM, Mortensen PS, Bore M et al. Percentage of tumor-positive biopsy cores. An independent predictor of extraprostatic disease. *Scand J Urol Nephrol* 2009; 43(2): 109-13.
92. Mullerad M, Hricak H, Kuroiwa K, et al. Comparison of endorectal magnetic resonance imaging, guided prostate biopsy and digital rectal examination in the preoperative anatomical localization of prostate cancer. *J Urol* 2005; 174(6): 2158-63.
93. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58(6): 843-8.

94. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, et al. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002; 168(2): 514-18.
95. Whitmore WF Jr. Natural history and staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1984; 11(2): 205-20.
96. Lorente JA, Morote J, Raventos C, et al. Clinical efficacy of bone alkaline phosphatase and prostate specific antigen in the diagnosis of bone metastasis in prostate cancer. *J Urol* 1996; 155(4): 1348-51.
97. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC et al. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology* 2007; 243(1): 28-53.
98. Bruwer G, Heyns CF, Allen FJ. Influence of local tumour stage and grade on reliability of serum prostate-specific antigen in predicting skeletal metastases in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Eur Urol* 1999; 35(3): 223-7.
99. TNM classification for prostate cancer 2009. American Joint Committee on Cancer. 7th Edition. American Cancer Society.
100. Ward JF, Moul JW. Biochemical recurrence after definitive prostate cancer therapy. Part I: defining and localizing biochemical recurrence of prostate cancer. *Curr Opin. Urol* 2005; 15(3): 181-6.
101. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281(17): 1591-7.
102. Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, et al. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2004; 58(4): 382-90.
103. Moul JW. Prostate-specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol* 2000; 163(6): 1632-42.
104. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, 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.
105. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(5): 1035-41.

106. Trapasso JG, De Kernion JB, Smith RB, et al. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994; 152(5 Pt 2): 1821-5.
107. Albertsen PC, Hanley JA, Penson DF et al. Validation of increasing prostate specific antigen as a predictor of prostate cancer death after treatment of localized prostate cancer with surgery or radiation. *J Urol* 2004; 171(6 Pt 1): 2221-5.
108. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al. The combination of preoperative prostate-specific antigen and postoperative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized disease. *J Urol* 1998; 160(6 Pt 1): 2098–101.
109. Reese AC, Cooperberg MR, Carroll PR et al. Minimal impact of clinical stage on prostate cancer prognosis among contemporary patients with clinically localized disease. *J Urol* 2010; 184(1): 114-9.
110. Armatys SA, Kock MO, Bihrlé R et al. Is it necessary to separate clinical stage T1c from T2 prostate adenocarcinoma? *BJUI* 2005; 96(6): 777-80.
111. Freedland SJ, Hotaling JM, Fitzsimons NJ. PSA in the new millennium a powerful predictor of prostate cancer prognosis and radical prostatectomy outcomes-results from the SEARCH database. *Eur Urol* 2008; 53(4): 758-64
112. Freedland SJ, Mangold LA, Walsh PC et al. The prostatic specific antigen era is alive and well: prostatic specific antigen and biochemical progression following radical prostatectomy. *J Urol* 2005; 174(4 Pt 1): 1276-81.
113. Jones TD, Kock MO, Bunde PJ et al. Is prostate-specific antigen (PSA) density better than the preoperative PSA level in predicting early biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *BJU* 2006; 97(3): 480-84.
114. Stoungaristos S, Perimenis P. PSA density is superior than PSA and Gleason score for adverse pathological features prediction in patients with clinically localized prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2012; 6(1): 46-50.
115. Gleason DF, Mellinger GT. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111(1): 58-64.

116. Pan CC, Potters SR, Partin AW et al. The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of high grade in radical prostatectomy specimens. A proposal to modify the Gleason Grading system. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(4): 563-9.
117. Chan TY, Partin AW, Walsh PC et al. Prognostic significance of Gleason score 3 + 4 versus 4 + 3 tumor at radical prostatectomy. *Urology* 2000; 56(5): 823-7.
118. Stark JR, Peiner S, Stampfer MJ et al. Gleason score and lethal prostate cancer. Does 3 + 4 = 4 + 3. *J Clin Oncol* 2009; 27(21):3459-64.
119. Prost J, Gros N, Bastida C et al. Correlation between Gleason score of prostate biopsies and the one of the radical prostatectomy specimen. *Prog Urol* 2001; 11(1):45-8.
120. Kuroiwa K, Shiraishi T, Naito S. Gleason score correlation between biopsy and prostatectomy specimens and prediction of high grade patterns: significance of central pathological review. *Urology* 2011; 77(2): 407-11.
121. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am. J. Surg Pathol* 2005; 29(9): 1228–42.
122. Rampersaud EN, Sun L, Moul JW et al. Percent tumor involvement and risk of biochemical progression after radical prostatectomy. *J Urol* 2008; 180(2): 571-76
123. Porten SP, Cooperberg MR, Carroll PR. The independent value of tumor volume in a contemporary cohort of men treated with radical prostatectomy for clinically localized disease. *BJU* 2010; 105(4): 472-75.
124. Thompson IM, Salem S, Chang SS et al. Tumor volume as a predictor of adverse pathological features and biochemical recurrence (BCR) in radical prostatectomy specimens: a tale of two methods. *World J Urol* 2011; 29(1): 15-20.
125. Guzzo TJ, Vira MA, Neway W et al. Minimal tumor volume may provide additional prognostic information in good performance patients after radical prostatectomy. *Urology* 2007; 69(6): 1147-51
126. Eastham JA, Kattan MW, Riedel E et al. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2003; 170(6 Pt1): 2292-5.

127. Hernandez DJ, Epstein JI, Trock BJ et al. Radical retropubic prostatectomy. How often do experienced surgeons have positive surgical margins when there is extraprostatic extension in the region of the neurovascular bundle?. *J Urol* 2005; 173(2): 446-9.
128. Iczkoswski KA, Scott L. Frequency of positive margin at prostatectomy and its effect on patient outcome. *Prostate Cancer* 2011,doi:10.1155/2011/673021.
129. Stephenson AJ, Wood DP, Kattan MW et al. Location, extent and number of positive surgical margins do not improve accuracy of predicting prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2009; 182(4): 1357-63.
130. Ploussard G, Agamy MA, Alenda O et al. Impact of positive surgical margins on prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy in adjuvant treatment-naive patients. *BJUI* 2010; 107(11): 1748-54.
131. Lake AM, Wood DP Jr. Focal positive surgical margins decrease disease-free survival after radical prostatectomy. *Urology* 2010; 76(5): 1212-6.
132. Plantade A, Massard C, De Crevoisier R et al. Locally advanced prostate cancer. Definition, prognosis and treatment. *Bull Cancer* 2007; 97(7 Suppl): 50-61.
133. Jayakrishnan J, Bañez D, Levy E et al. Risk stratification for biochemical recurrence in men with positive surgical margins or extracapsular disease after radical prostatectomy: results from the SEARCH Database. *J Urol* 2008; 179(5):1791-96.
134. Shariat S, Khoddami S, Saboorian H. Lymphovascular invasion is a pathological feature of biologically aggressive disease in patients treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2004; 171(3): 1122-27.
135. Ward JF, Slezak JM, Blute ML et al. Radical prostatectomy for clinically advanced prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJUI* 2005; 95(6): 751-56.
136. Marchesi F, Piemonti L, Mantovani A et al. Molecular mechanisms of perineural invasion, a forgotten pathway of dissemination and metastasis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010; 21(1): 77-82.
137. Willers A, Mc Neal JE, Redwine EA et al. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1989; 142(3): 763-8.

138. Gaele Fromont G, Godet J, Pires C et al. Biological significance of perineural invasion (PNI) in prostate cancer. *The Prostate* 2012; 72(5): 542-48.
139. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F et al.. J Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostatic specific antigen or Gleason score *Urol* 2002; 167(3): 516-20.
140. Loeb S, Epstein JI, Humphreys EB et al. Does perineural invasion on prostate biopsy predict adverse prostatectomy outcomes? *BJUI* 2010; 105(11): 1510-3.
141. Ozcan F. Correlation of perineural invasion on radical prostatectomy specimens with other pathologic prognostic factors and PSA failure. *Eur Urol* 2001; 40(3): 308-12.
142. Jeon HG, Bae J, Yi JS et al. Perineural invasión is a prognostic factor for biochemical failure after radical prostatectomy. *Int J Urol* 2009; 16(8): 682-6.
143. D'Amico AV, Chen WY, Renshaw NM et al. Perineural invasion is a predictor of biochemical outcome following radical prostatectomy for select men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2001; 165(1): 126-29.
144. Salomao DR, Graham SD, Bostwick DG. Microvascular invasion in prostate cancer correlates with pathologic stage. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119(11): 1050–54.
145. Shariat SF, Khoddami SM, Saboorian H, et al. Lymphovascular invasion is a pathological feature of biologically aggressive disease in patients treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2004; 171(3): 1122–27.
146. McNeal JE, Yemoto CE. Significance of demonstrable vascular space invasion for the progression of prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(11):1351–60.
147. Magi-Galluzi C, Evans JC, Delahunt B et al. International Society of Urological Pathology (ISUP). Consensus Conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Mod Pathol* 2011; 24(1): 26-38.

148. Bahnson RR, Dresner SM, Gooding W et al. Incidence and prognostic significance of lymphatic and vascular invasion in radical prostatectomy specimens. *Prostate* 1989; 15(2): 149–55.
149. Evans AJ, Henry PC, Van der Kwast TH, 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(10): 1503–12
150. Cheng L, Jones TD, Lin H, et al. Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor intraprostatic adenocarcinoma. *J Urol* 2005; 174(6): 2181–85.
151. De la Taille A, Rubin MA, Buttyan R, et al. Is microvascular invasion on radical prostatectomy specimens a useful predictor of PSA recurrence for prostate cancer patients? *Eur Urol* 2000; 38(1): 79–84.
152. Herman CM, Wilcox GE, Kattan MW, et al. Lymphovascular invasion as a predictor of disease progression in prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(6): 859–63.
153. Ng J, Mahmud A, Bass B et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens. *BJU* 2012; 110(10): 1507-14.
154. Algari M, Colton MD, Seidmon EJ et al. The staging pelvic lymphadenectomy: implication as an adjunctive procedure for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1997; 162(6): 243–6.
155. Weckermann D, Goppelt M, Dorn R, Wawroschek F et al. Incidence of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer, a prostate specific antigen (PSA) level of < or = 10 ng/ml and biopsy Gleason score of < or = 6, and their influence on PSA progression-free survival after radical prostatectomy. *BJU Int* 2006; 97(6): 1173–8.
156. Heidenreich A, Ohlmann C, Polyakov S et al. Anatomical Extent of Pelvic Lymphadenectomy in Patients Undergoing Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2007; 52(1): 29-37.
157. Briganti A, Chun FK, Salonia A et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU* 2006; 98(4): 788–93.

158. Briganti A, Blute ML, Eastham JH et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol* 2009; 55(6): 1251-65.
159. Heesakkers RA, Jager G, Hövels AM et al. Detection of lymph node metastases outside the routine surgical area with Ferumoxtran-10 enhanced MR imaging. *Radiology* 2009; 251(2): 408-14.
160. Ji J, Yuan H, Wang L et al. Is the impact of the extent of lymphadenectomy in radical prostatectomy related to disease risk?. *J Surg Res* 2012; 178(2): 779-84.
161. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R et al. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002; 168(2): 514-8.
162. La Rochelle JC, Amling CL. Role of lymphadenectomy for prostate cancer: indications and controversies. *Urol Clin Nort Am* 2011; 38(4): 387-95.
163. Burkhard FC, Studer UE. The role of lymphadenectomy in high risk prostate cancer. *World J Urol* 2008; 26(3): 231-6.
164. Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006; 296(19): 2329-35.
165. Bolla M, Van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005; 366(9485): 572-8.
166. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009; 181(3): 956-62.
167. Wu JJ, King SC, Montana GS et al. The efficacy of postprostatectomy radiotherapy in patients with an isolated elevation of serum prostate-specific antigen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32(2): 317-23.
168. Goenka A, Magsanoc JM, Pei X et al. Long-term outcomes after high dose postprostatectomy salvage radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(1): 112-8.

169. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999; 341(24): 1781-8.
170. Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006; 7(6): 472-9.
171. Moul JW, Wu H, Sun L, et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2004; 171(3): 1141-7.
172. Wirth M, Tyrrell C, Wallace M, et al. Bicalutamide (Casodex) 150 mg as immediate therapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer significantly reduces the risk of disease progression. *Urology* 2001; 58(2): 146-51.
173. Conti PD, Atallah AN, Arruda H, et al. Intermittent versus continuous androgen suppression for prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4):CD005009.
174. Bargawi AB, Moul JW, Ziade A et al. Combination of low-dose flutamide and finasteride for PSA-only recurrent prostate cancer after primary therapy. *Urology* 2003; 62(5): 872-6.
175. Parker C, Clarke N, Logue J, et al. RADICALS (Radiotherapy and Androgen Deprivation in Combination after Local Surgery). *Clin Oncol* 2007; 19(3): 167-71.
176. Registro de tumores Hospital Príncipe de Asturias.
177. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89(8): 3367-71.
178. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003; 361(9360): 859-64.
179. Bratt O. What should a urologist know about hereditary predisposition to prostate cancer? *BJU Int* 2007; 99(4): 743-7.
180. Fournier G, Valeri A, Mangin P et al. Prostate cancer Epidemiology. Risk factors. Pathology. *Ann Urol (Paris)*. 2004; 38(5): 187-206.
181. Porten SP, Cooperberg MR, Konety BR et al. The example of CaPSURE: lessons learned from a national disease registry. *World J Urol*. 2011; 29(3): 265-71.

182. Cózar MA, Miñana B, Gómez-Veiga F et al. Registro nacional de cáncer de próstata 2010 en España. *Actas Urol Esp* 2012 Oct 25. pii: S0210-4806(12)00250-1. doi: 10.1016/j.acuro.2012.06.006
183. Vickers A, Bennette C, Steineck G et al. Individualized estimation of the benefit of radical prostatectomy from the Scandinavian Prostate Cancer Group Randomized Trial. *Eur Urol* 2012; 62(2): 204-9.
184. Schymura MJ, Khan AR, German R et al. Factor associated with initial treatment and survival for clinically localized prostate cancer: results from the CDC-NPCR patterns of Care Study (PoC1). *BMC Cancer* 2010; 19(10): 1-15.
185. Cross DS, Ritter M, Reding DJ et al. Historical Prostate Cancer Screening and Treatment Outcomes from a Single Institution. *Clinical Medicine and Research* 2012; 10(3): 97-105.
186. Winkler MH, Khan FA, Hoh IM et al. Time trends in case selection, stage and prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: a multicenter audit. *BJUI* 2004; 93(6): 725-29.
187. Moul JW, Wu H, Sun L et al. Epidemiology of radical prostatectomy for localized prostate cancer in the era of prostate-specific antigen: an overview of the Department of Defense Center for Prostate Disease Research national database. *Surgery* 2002; 132(2): 213-19.
188. Carini M, Masieri L, Minervini A et al. Oncological and functional results of antegrade radical retropubic prostatectomy for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 2008; 53(3): 554-63.
189. Ung JO, Richie JP, Chen MH et al. Evolution of the presentation and pathological and biochemical outcomes after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer diagnosed during the PSA era. *Urology* 2002; 60(3): 458-63.
190. Litwiller SE, Djavan B, Klopukh BV et al. Radical retropubic prostatectomy for localized carcinoma of the prostate in a large metropolitan hospital: changing trends over a 10-year period 1984-94 Dallas Outcomes Research Group for urological Disorders. *Urology* 1995; 45(5): 813-22.

191. Walz J, Chun FK, Klein EA et al. Nomogram predicting the probability of early recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2009; 181(2): 601-8.
192. Cavadas V, Osorio L, Sabel F et al. Prostate Cancer Prevention Trial and European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculators: A Performance Comparison in a Contemporary Screened Cohort. *Eur Urol* 2010; 58(4): 551-58
193. Freedland SJ, Presti JC Jr, Amling CL et al. Time trends in biochemical recurrence after radical prostatectomy. Results of the SEARCH database. *Urology* 2003; 61(4): 736-41.
194. Falzarano SM, Magi-Galuzzi C. Prostate cancer staging and grading at radical prostatectomy over time. *Adv Anat Pathol* 2011; 18(2): 159-64.
195. Dorin RP, Daneshmand S, Lasso MA et al. Long-term outcomes of open radical retropubic prostatectomy for clinically localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era. *Urology* 2012; 79(3): 626-31.
196. Isbarn H, Wanner M, Salomon G et al. Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific era. *BJUI* 2009; 106(1): 37-43.
197. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol* 2011; 185(3): 869-75.
198. Suardi N, Porte CR, Reuther AM. A nomogram predicting long-term biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Cancer* 2008; 112(6): 1254-63.
199. Dong F, Wang C, Farris AB et al. Impact of the clinical outcome of prostate cancer by the 2005 International Society of Urological Pathology modified Gleason Grade System. *Am J Surg Pathol* 2012; 36(6): 838-43.
200. Briganti A, Spahn M, Joniau et al. Impact of age and comorbidities on long-term survival of patients with high risk prostate cancer treated with radical prostatectomy: a multi-institutional competing risk analysis. *Eur Urol* 2012; Epub ahead of print.
201. Endrizzi J, Seay T. The relationship between early biochemical failure and perineural invasion in pathological T2 prostate cancer. *BJUI* 200; 85(6): 696-8.

202. Ng JC, Kock Mo, Daggy JK et al. Perineural invasion in radical prostatectomy specimens: lack of prognostic factors and PSA failure. *J Urol* 2004; 172(6): 2249-51.
203. Merrilees AD, Bethwaite PB, Russell GL et al. Parameters of perineural invasion in radical prostatectomy specimens lack prognostic significance. *Modern Pathology* 2008; 21(9): 1095-100.
204. Baydart DE, Baseskioglu B, Ozen H et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion in clinically localized prostate cancer after radical prostatectomy. *Scientific World Journal* 2008; 17(8): 303-12.
205. Freedland SJ, Aronson WJ, Presti JC et al. Should a positive surgical margin following radical prostatectomy be pathological stage T2 or T3?. Results from the SEARCH data base (The SEARCH database study group). *J Urol* 2003; 169(6): 2142-46.
206. Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM et al. Impact of positive surgical margins on prostate cancer recurrence and the use of secondary cancer treatment: data from the CaPSURE database. *J Urol* 2000; 163(4): 1171-7.
207. Abdollah F, Sun M, Suardi N et al. Presence of positive surgical margin in patients with organ-confined prostate cancer equals to extracapsular extension negative surgical margin. A plea TNM staging system reclassification. *Urol Oncol* 2012; 14: (Epub ahead of print).
208. Blute ML, Bostwick DG, Bergstralh EJ et al. Anatomic site-specific positive margins in organ-confined prostate cancer and its impact on outcome after radical prostatectomy. *Urology* 1997; 50(5): 733-9.
209. Chang SM, Garcia FJ, Chin JL. The clinical significance of in-depth pathological assessment of extraprostatic extension and margin status in radical prostatectomies for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2011; 14(4): 307-12.
210. Akdemir AO, Ozden C, Oztekin CV et al. Stage by Stage effects of surgical margins status on biochemical failure after radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *Urol Int* 2011; 86(2): 156-60.

211. Obek C, Sadek S, Lai S et al. Positive surgical margins with radical prostatectomy: anatomic site-specific pathologic analysis and impact on prognosis. *Urology* 1999; 54(4): 682-88.
212. Epstein, J. I., Pizov, G. and Walsh, P. C.: Correlation of pathologic findings with progression following radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 1993; 71(11): 3582-93.
213. Emerson RE, Kock MO, Daggy JK et al. Closest distance between tumor and resection margin in radical prostatectomy specimens: lack of prognostic significance. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(2): 225-29.
214. Lu J, Wirth GJ, Wu S et al. A close surgical margin after radical prostatectomy is an independent predictor of recurrence. *J Urol* 2012; 188(1): 91-7.
215. Winkler MH, Khan FA, Shabir M et al. Contemporary update of cancer control after radical prostatectomy in the UK. *B J Cancer* 2004; 91(11): 1853-57.
216. Southwick PC, Catalona WJ, Partin AW et al. Prediction of postradical prostatectomy pathological outcome for stage T1c prostate cancer with percent free prostate specific antigen: a prospective multicenter clinical trial. *J Urol* 1999; 162(4): 1346-51.
217. Taneja SS, Hsu EL, Cheli CD et al. Complexed prostate-specific antigen as a staging tool: results based on a multicenter prospective evaluation of complexed prostate-specific antigen in cancer diagnosis. *Urology* 2002; 60(4 Suppl1): 10-7.
218. Danil V, Makarow B, Trock Eb et al. Update nomogram to predict pathological stage of prostate cancer given prostate specific antigen level, clinical stage and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007; 69(6): 1095-110.
219. Graefen M, Augustin H, Karakiwicz PI et al. Can predictive models for prostate cancer patients derived in the United States of America be utilized in European patients?. A validation study of the Partin tables. *Eur Urol* 2003; 43(1): 6-11.
220. Borque AF, Sanz G, Esteban LM et al. Vigencia actual de los nomogramas en la estadificación del cáncer de próstata. *Arch Esp Urol* 2006; 59(10): 989-1000.

221. Lee IH, Roberts R, Shah Rb et al. Perineural invasion is a marker for pathologically advanced disease in localized prostate cancer. *Int J Radiat Ocol Biol Phys* 2007; 68(4): 1059-64.
222. Lee JT, Lee S, Yun CJ et al. Prediction of perineural invasion and its prognostic value in patients with prostate cancer. *Korean J Urol* 2010; 51(11): 745-51.
223. Masieri L, Lanciotti M, Nesi G et al. Prognostic role of perineural invasión in 239 consecutive patients with pathologically organ-confined prostate cáncer. *Urol Int* 2010; 85(4): 396-400.
224. Stone NN, Stock RG, Parikh D et al. Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1998; 160(5): 1722-6.
225. Yee DS, Shariat SF, Lowrance WT et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens. *BJUI* 2011; 108(4): 502-7.
226. Loeb S, Kimberly A, Xiaoying Y et al. Lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens: prediction of adverse pathologic features and biochemical progression. *Urology* 2006; 68(1): 99-103
227. Brooks JP, Albert PS, O'Connell J et al. Lymphovascular invasion in prostate cancer. *Cancer* 2006; 106(7): 1521-26.
228. Teeter AE, Bañez LL, Presti JC et al. What are the factors associated with short prostate specific antigen doubling time after radical prostatectomy?. A report from the SEARCH database group. *J Urol* 2008; 180(5): 1980-85.
229. Sengupta S, Christensen CM, Zincke H et al. Detectable Prostate Specific Antigen Between 60 and 120 Days Following Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: Natural History and Prognostic Significance. *J Urol* 2006; 176(2): 559-63.
230. Rogers CG, Khan MA, Miller MC et al. Natural history of disease progression in patients who fail to achieve an undetectable Prostate-Specific Antigen level after undergoing radical prostatectomy. *Cancer* 2004; 101(11): 2549-56.
231. Rodriguez-Covarrubias F, Larre S, De la Taille A et al. The outcome of patients with pathological Gleason score  $\geq 8$  prostate cancer after radical prostatectomy. *BJUI* 2007; 101(3): 305-7.

232. Lughezzani G, Gallina A, Larcher A et al. Radical prostatectomy represents an effective treatment in patients with specimen-confined high pathological Gleason score prostate cancer. *BJUI* 2012; doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11114.x.
233. Oefelein MG, Grayhack JT, McVary KT et al. Survival after radical prostatectomy of men with clinically localized high grade carcinoma of the prostate. *Cancer* 1995; 76(12): 2535-42.
234. Ohori M, Goad JR, Wheeler TM et al. Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer?. *J Urol* 1994; 152(5 Pt 2): 1843-9.
235. Kamat AM, Babaian K, Cheung MR et al. Identification of factors predicting response to adjuvant radiation therapy in patients with positive margins after radical prostatectomy. *J Urol* 2003; 170(5): 1860-3.
236. Lau WK, Bergstralh EJ, Blute ML et al. Radical prostatectomy for pathological Gleason 8 or greater prostate cancer: influence of concomitant pathological variables. *J Urol* 2002; 167(1): 117-22.
237. Laudano MA, Lambert SM, Masson P et al. How often do available preoperative risk factors accurately predict the risk assessed after surgery for localized prostate cancer? *BJUI* 2009; 103(3): 317-20.
238. Haukaas SA, Halvorsen OJ, Daehlin L et al. Is preoperative serum prostate-specific antigen level significantly related to clinical recurrence after radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer? *BJUI* 2006; 97(1): 51-5.
239. May M, Kaufmann O, Hammermann F et al. Prognostic impact of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens. *BJUI* 2006; 99(3): 539-44.
240. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al. Combination of the preoperative PSA level, biopsy gleason score, percentage of positive biopsies, and MRI T-stage to predict early PSA failure in men with clinically localized prostate cancer. *Urology* 2000; 55(4): 572-7.
241. Naselli A, Introini C, Andreatta R et al. Prognostic factors of persistently detectable PSA after radical prostatectomy. *Int J Urol*. 2009; 16(1): 82-6.

242. Vickers AJ, Bianco FJ, Cronin AM et al. The learning curve for surgical margins after open radical prostatectomy: implications for the use of margin status as an oncologic endpoint. *J Urol* 2010; 183(4): 1360–65.
243. Catalona WJ, Bigg SW. Nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of results after 250 patients. *J Urol* 1990; 143(3): 538-44.
244. Lowe BA. Comparison of bladder neck preservation to bladder neck resection in maintaining postprostatectomy urinary continence. *Urology* 1996; 48(6): 889-93.
245. Corcoran NM, Hovens CM, Metcalfe C et al. Positive surgical margins are a risk factor for significant biochemical recurrence only in intermediate-risk disease. *BJUI* 2012; 110(6): 821-27.
246. Psutka SP, Feldman AS, Rodin D et al. Men with organ-confined prostate cancer and positive margins develop biochemical failure at a similar rate to men with extracapsular extension. *Urology* 2011; 78(1): 121-5.
247. Barocas DA, Han M, Epstein JI et al. Does capsular incision at radical retropubic prostatectomy affect disease-free survival in otherwise organ-confined prostate cancer? *Urology* 2001; 58(5): 746-51.
248. King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2012; 84(1): 104-11.
249. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis and treatment of clinically localized disease. *Eur Urol* 2011; 59(1): 61-71.
250. Moreira DM, Presti JC Jr, Aronson WJ et al. Postoperative prostate-specific antigen nadir improves accuracy for predicting biochemical recurrence after radical prostatectomy: Results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) and Duke Prostate Center databases. *Int J Urol*. 2010; 17(11): 914-22.
251. Yamamoto S, Kawakami S, Yonese J et al. Lymphovascular invasion is an independent predictor of prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy in patients with pT3aN0 prostate cancer. *Int J Urol* 2008; 15(10): 895-99.
252. McGuire BB, Helfand BT, Loeb S et al. Outcomes in patients with Gleason score 8-10 prostate cancer: relation to preoperative PSA level. *BJUI* 2012; 109(12): 1764-9.

253. Bastide C, Rossi D, Lechevallier E et al. Seminal vesicle invasion: what is the best adjuvant treatment after radical prostatectomy? *BJU* 2012; 109(4): 525-30.
254. Leibovich BC, Engen DE, Patterson DE et al. Benefit of adjuvant radiation therapy for localized prostate cancer with a positive surgical margin. *J Urol* 2000; 163(4): 1178-82.
255. Martínez González MA, Sánchez-Villegas A, Faulin J et al. Significación estadística frente a significación práctica. *Bioestadística amigable*; 2009; 2ª Edición: 1-919.
256. Bastian PJ, Gonzalg ML, Terris MK et al. Clinical and pathologic outcome after radical prostatectomy for prostate cancer patients with a preoperative Gleason sum of 8 to 10. *Cancer* 2006; 107(6): 1265-71.
257. Steinberg DM, Sauvageot J, Piantadosi S et al. Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. *Am J Surg Pathol* 1997; 21(5): 566-76.
258. Bott SR, Freeman AA, Stenning S et al. Radical prostatectomy: pathology findings in 1001 cases compared with other major series and over time. *BJU Int* 2005; 95(1): 34-9.
259. Maru N, Ohori M, Kattan MW et al. Prognostic significance of the diameter of perineural invasion in radical prostatectomy specimens. *Hum Pathol* 2001; 32(8): 828-33.
260. Miyake H, Sakai I, Harada K et al. Limited value of perineural invasion in radical prostatectomy specimens as a predictor of biochemical recurrence in Japanese men with clinically localized prostate cancer. *Hyniokika Kiyo* 2005; 51(4): 241-6.
261. Loeb S, Schaeffer EM, Trock B et al. What are the outcomes of radical prostatectomy for high risk prostate cancer. *Urology* 2010; 76(3): 710-4.
262. Wright JL, Dalkin BL, True LD et al. Positive surgical margins at radical prostatectomy predict prostate cancer specific mortality. *J Urol* 2010; 183(6): 2213-18.
263. Pfitzenmaier J, Pahernik S, Tremmel T et al. Positive surgical margins after radical prostatectomy: do they have an impact on biochemical o clinical progression?. *BJUI* 2008; 102(10): 1413-8.

264. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA et al: Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005; 294(4): 433-9.