



Departamento de Fisiología Humana,  
Histología Humana, Anatomía Patológica y  
Educación Físico Deportiva  
Universidad de Málaga

---

Tesis Doctoral

**FACTORES PRONÓSTICOS  
CLÍNICO – PATOLÓGICOS DE  
PROGRESIÓN TRAS PROSTATECTOMÍA  
RADICAL**

---

**Bernardo Herrera Imbroda  
Málaga, 2016**



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Bernardo Herrera Imbroda

 <http://orcid.org/0000-0002-6235-4897>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)





Departamento de Fisiología Humana,  
Histología Humana, Anatomía Patológica y  
Educación Físico Deportiva  
Universidad de Málaga

Doña M<sup>a</sup> ISABEL HIERRO MARTÍN y Don LUIS VICIOSO RECIO,

CERTIFICAN:

Que el trabajo que presenta BERNARDO HERRERA IMBRODA con el título "Factores pronósticos clínico-patológicos de progresión tras prostatectomía radical", ha sido realizado bajo nuestra dirección, y consideramos que tiene el rigor científico necesario para ser sometido al juicio del tribunal que ha nombrado la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste firmamos el presente certificado en Málaga a 29 de Enero de 2016.

Fdo. M<sup>a</sup> Isabel Hierro Martín.

Fdo. Luis Vicioso Recio

## AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, la Dra. Isabel Hierro Martín y el Dr. Luis Vicioso Recio, por la oportunidad brindada para la ejecución de este trabajo, y por su intensa dedicación y excelente dirección. Agradezco a la Dra. Isabel Hierro la ilusión transmitida y el haberme hecho sentir "uropatólogo", comprendiendo que bajo los ojos del microscopio, no sólo analizamos tejidos y células, sino que tomamos decisiones clínicas. Le agradezco su pasión diaria por la uropatología y la oportunidad que nos brinda de continuar aprendiendo, dirigiéndonos hacia la excelencia; eres un ejemplo a seguir.

A la Dra. Martina Álvarez, por su plena disposición para hacer el trabajo "bien hecho", sin importarle ni el día que sea, ni las horas que sean. Este camino no sería posible sin ti, mi más sincero agradecimiento.

Al Dr. Javier Machuca, por la oportunidad brindada y el aprendizaje y tiempo que me ha dedicado para formarme como urólogo en su unidad, época que siempre recordaré. Le agradezco su confianza para seguir desarrollándome profesionalmente, pero, sobre todo, el haberme transmitido el respeto y la pasión por nuestra especialidad y el sentido de responsabilidad hacia los pacientes y el trabajo bien hecho; y que ésto, no debe cambiar nunca, "corran los tiempos que corran".

Al Dr. Rafael Burgos, por su confianza y apoyo para continuar mi desarrollo profesional.

A mis compañeros y amigos de residencia, Juanen, Filipao, Eli, Juanito y Anita, por vuestra colaboración y amistad; tantos buenos momentos no se me olvidarán nunca. A mis amigos, Fernando, Paqui, Felipe, Chema, Manu, por todos los momentos felices que me habéis brindado y por estar ahí siempre.

A mi familia, mis padres, mi hermano, mis abuelos y mi tata, porque me habéis enseñado todo lo que sé, con todo vuestro amor y cariño, y porque sin vosotros no habría llegado hasta este momento. Agradezco a mi padre, un ejemplo para

mí de profesionalidad, el haberme transmitido el amor por la medicina y el respeto y responsabilidad que esta profesión conlleva; pero, sobre todo, porque junto a mi madre, habéis hecho hasta lo imposible para que mi hermano y yo disfrutásemos de todas y las mejores oportunidades que nos brindase la vida. A mi hermano Jesús, por todos los momentos que hemos pasado juntos, seguro conseguirás todas tus metas, porque eres único.

A mi compañera de vida, Isa, por tu amor incondicional, tu tiempo, tu sonrisa, tu "eterna" comprensión hacia mí y mi trabajo, y por estar siempre ahí. Ésto, y tantas otras cosas, no serían posible sin ti. A Elrond, por su cariño fiel, porque no importa cuanto de poco o de mucho tiempo haya pasado sin verme, siempre me recibirá *"como si no hubiese un mañana"*.

*"A mi tía y abuelo"*

# ÍNDICE

<b><u>I. INTRODUCCIÓN</u></b> .....	<b>12</b>
1. Embriogénesis, anatomía e histología de la glándula prostática.....	13
2. Epidemiología del cáncer de próstata.....	17
3. Lesiones precursoras.....	20
3.1. Neoplasia intraepitelial prostática (PIN) y Atrofia inflamatoria proliferativa (AIP) ).....	20
3.2. Hiperplasia adenomatosa atípica (HAA).....	26
4. Carcinoma de próstata.....	28
4.1 Clasificación histológica OMS 2004.....	28
4.2 Histopatología del adenocarcinoma de próstata.....	30
4.3 Etiología, factores de riesgo y patogénesis molecular.....	32
4.4 Diagnóstico.....	40
4.5 Screening basado en el PSA.....	43
4.6 Estadificación, gradación y clasificación del riesgo.....	46
4.7 Recomendaciones actuales del club de patología urológica de la SEAP para el análisis histopatológico en el cáncer de próstata. ....	52
5. Manejo del paciente diagnosticado de cáncer de próstata localizado.....	58
5.1 La toma de decisiones compartidas.....	58
5.2 Recomendaciones terapéuticas según grupos de riesgo.....	62
6. Definición y significado de progresión tras prostatectomía radical.....	65
7. Factores pronósticos de progresión en el cáncer de próstata.....	67
<b><u>II. PLANTEAMIENTO DEL TEMA Y OBJETIVOS</u></b> .....	<b>72</b>
<b><u>III. MATERIAL Y MÉTODOS</u></b> .....	<b>76</b>
<b><u>IV.RESULTADOS</u></b> .....	<b>90</b>
1. Estudio descriptivo de la cohorte.....	91
2. Estudio de asociación entre los factores clínicos y bioquímicos con la progresión bioquímica. Análisis bivariante.....	99
3. Estudio de asociación entre los factores patológicos con	

la progresión bioquímica. Análisis bivariante.....	102
4. Estudio de asociación entre los factores clínicos y bioquímicos con la progresión metastásica. Análisis bivariante.....	113
5. Estudio de asociación entre los factores patológicos con la progresión metastásica. Análisis bivariante.....	116
6. Estudio de asociación entre los principales factores patológicos pronósticos relacionados con la pieza quirúrgica.....	121
7. Estudio de asociación entre los factores clínicos, bioquímicos y patológicos con la progresión bioquímica.....	128
8. Estudio de asociación entre diversos factores patológicos con la progresión metastásica.....	139
9. Determinación de perfiles candidatos a progresión bioquímica. Estudios bivariantes, multivariantes y curvas de supervivencia.....	145
10. Estudio de la variabilidad interobservador en el análisis del grado tumoral.....	161
11. Estudio de la infra/sobre estadificación e infra/sobre gradación en el análisis histopatológico de la biopsia prostática frente a la pieza.....	167
12. Determinación de curvas de supervivencia de los nuevos grupos pronósticos ISUP 2014.....	170
<b><u>V. DISCUSIÓN</u></b> .....	<b>173</b>
<b><u>VI. CONCLUSIONES</u></b> .....	<b>197</b>
<b><u>VII. BIBLIOGRAFÍA</u></b> .....	<b>200</b>

## Abreviaturas

**ACS:** sociedad americana del cáncer.

**AIP:** atrofia inflamatoria proliferativa.

**AJCC:** american joint committee on cancer.

**AMACR:** alfa-metilacil-CoA racemasa.

**AR:** receptor de andrógenos.

**ASCO:** sociedad americana de oncología médica.

**AUA:** asociación americana de urología.

**AUS:** asociación americana de urología.

**5-AR:** 5 alfa-reductasa.

**CID-P:** carcinoma intraductal prostático.

**DHT:** dihidrotestosterona.

**EAU:** asociación europea de urología.

**EEP:** extensión extraprostática.

**ERSPC:** estudio randomizado europeo de screening para cáncer de próstata.

**ETR:** ecografía transrectal.

**HAA:** hiperplasia adenomatosa atípica.

**H-E:** hematoxilina-eosina.

**HR:** hazard ratio.

**IC 95%:** intervalo de confianza al 95%.

**ISUP:** sociedad internacional de patología urológica.

**JUA:** asociación japonesa de urología.

**M:** metástasis a distancia.

**MQ:** margen quirúrgico.

**N:** tamaño muestral.

**NCCN:** national comprehensive cancer network.

**NHC:** comité nacional de salud de Nueva Zelanda.

**NHS:** servicio nacional de salud de Reino Unido.

**NSE:** enolasa neuronal específica.

**OMS:** organización mundial de la salud.

**OR:** odds ratio.

**PAP:** fosfatasa ácida prostática.

**PIN:** neoplasia intraepitelial prostática.

**PIVOT:** prostate cancer intervention versus observation trial.

**PLCO:** estudio de detección de cáncer de próstata, pulmón, colorrectal y ovario.

**pN:** afectación ganglionar.

**PR:** prostatectomía radical.

**PRL:** prostatectomía radical laparoscópica.

**Progresión BQ:** progresión bioquímica.

**PSA:** antígeno específico prostático.

**pT:** estadio patológico.

**RT:** radioterapia.

**RTU:** resección transuretral.

**SEAP:** sociedad española de anatomía patológica.

**SNPs:** polimorfismos de un solo nucleótido.

**SPCG-4:** scandinavian prostate cancer group study.

**Sv:** supervivencia.

**T:** tumor primario.

**TNM:** sistema tumor-node-metastases.

**UICC:** international union against cancer.

**USPSTF:** united states preventive services task force.

**VACURG:** veterans administration cooperative urological research group.

**VVSS:** vesículas seminales.

## INTRODUCCIÓN

## 1. Embriogénesis, anatomía e histología de la glándula prostática.

### 1.1. Embriogénesis

La próstata inicia su desarrollo en la séptima semana de la embriogénesis, encontrándose plenamente diferenciada entre las semanas 11 y 13 (Fig. 1), a partir del mesénquima situado en la porción inferior y posterior del seno urogenital alrededor de la desembocadura del conducto de Wolf. En el caso femenino, el vestigio embriológico de este órgano corresponde a las glándulas periuretrales de Skene y en el caso de la diferenciación masculina, mediada por la acción de los andrógenos, se desarrolla la glándula prostática. La zona mesenquimal situada por encima del conducto wolfiano dará lugar a la próstata craneal en la que habitualmente se desarrolla la hiperplasia benigna de próstata a partir de los 40-45 años. Por el contrario, de la zona mesenquimal inferior al conducto de Wolf derivará la zona caudal de la próstata, en la cual se originarán alrededor del 80% de los carcinomas prostáticos.

Durante el desarrollo embrionario existe una interacción importante entre las células mesenquimales y las epiteliales, ya que la morfogénesis epitelial prostática inducida por andrógenos, así como su crecimiento y su diferenciación secretora, se producen por mediación de factores tróficos que provienen de las células mesenquimales que son positivas para el receptor de andrógenos (Brenes F, 2003).

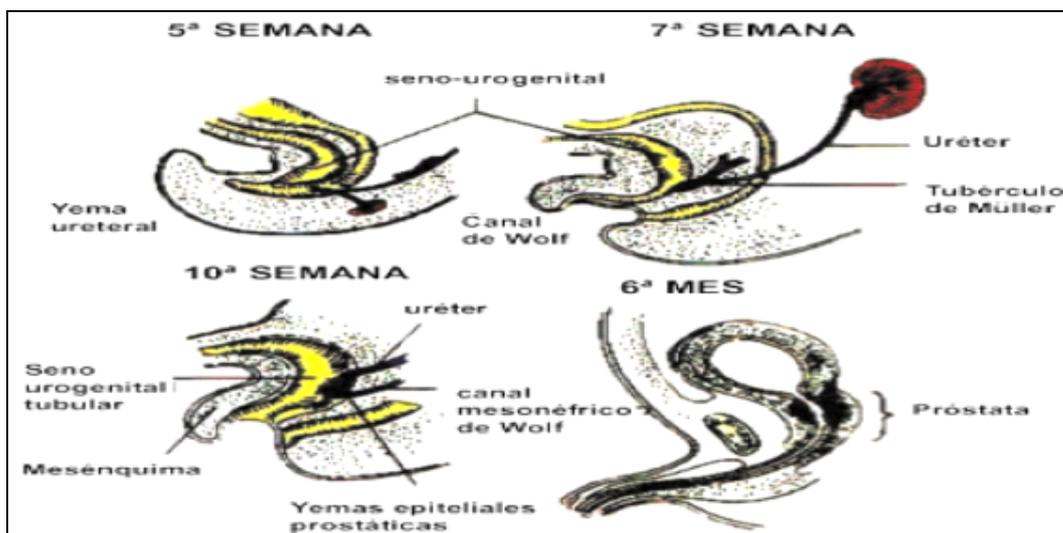


Fig. 1: Embriología de la próstata.

## 1.2. Anatomía

La próstata es un órgano glandular fibromuscular de forma cónica que en condiciones normales en el hombre joven pesa aproximadamente entre 12 y 20 gr. Está localizada en el suelo pélvico, debajo de la vejiga urinaria. La uretra la atraviesa longitudinalmente y ésta es la razón por la que cualquier crecimiento producido en este órgano se traduce frecuentemente en una obstrucción urinaria que origina sintomatología miccional obstructiva.

Desde el punto de vista anatómico, la primera descripción respecto a la morfología prostática se debe a Lowsley en 1912, que indica la existencia de cinco lóbulos prostáticos (anterior, posterior, medio y dos laterales) que se originarían a partir de unas evaginaciones epiteliales a nivel de la uretra primitiva o prostática que invadirían el tejido mesenquimatoso circundante a partir de la 3ª semana intrauterina. Otros autores realizaron diversas modificaciones a este modelo anatómico, pero fueron Gil Vernet y John E. Mc Neal los que en publicaciones posteriores en 1953 y 1968, respectivamente, aportaron el concepto anatómico de la próstata que ha perdurado hasta nuestros días. Así, en la próstata pueden diferenciarse tres zonas: la zona periférica, central y transicional (Fig. 2).

La zona periférica es la subdivisión anatómica de mayor tamaño. Compuesta preferentemente por tejido secretor, contiene un 70% del tejido glandular. Corresponde a la región donde acostumbra a desarrollarse la neoplasia intraepitelial prostática (PIN) y el carcinoma de próstata. La zona central, que representa aproximadamente el 25% de la masa glandular total de la próstata, se encuentra envolviendo a los conductos eyaculadores. Se diferencia de la zona periférica y de transición por sus características glandulares tanto morfológicas como citológicas. Presenta una longitud de sus conductos mayor que el resto de las áreas, y el citoplasma de las células secretoras es mucho más granular y oscuro. Los núcleos son relativamente más largos y dispuestos a diferente altura en las distintas células que componen la glándula. Debido a que sus características se asemejan más a las vesículas seminales se ha sugerido que su origen sea tal vez a partir del conducto Wolfiano. La zona

transicional, corresponde al 5% restante de la próstata, está formada por un pequeño conjunto de conductos que proceden de un mismo punto en la unión entre los segmentos proximal y distal de la uretra. Es la principal región donde se origina la hiperplasia benigna de próstata. Existen otros dos compartimentos que constituyen también el órgano prostático: el estroma anterior fibromuscular y el esfínter preprostático. El estroma anterior fibromuscular es una gruesa capa de tejido conectivo que cubre la cara anterior de la próstata y que rodea la porción de uretra próxima al cuello vesical. El esfínter preprostático es una zona pequeña pero a su vez bastante compleja, que actúa como esfínter en el momento de la eyaculación, evitando el reflujo del fluido seminal hacia la vejiga. Su principal componente es un esfínter cilíndrico de musculatura lisa alrededor de la uretra preprostática. Dentro de este cilindro se encuentran las minúsculas glándulas periuretrales que representan menos del 1% de la masa glandular prostática pero en las que también se origina la hiperplasia benigna de próstata (Villers A, 1991).

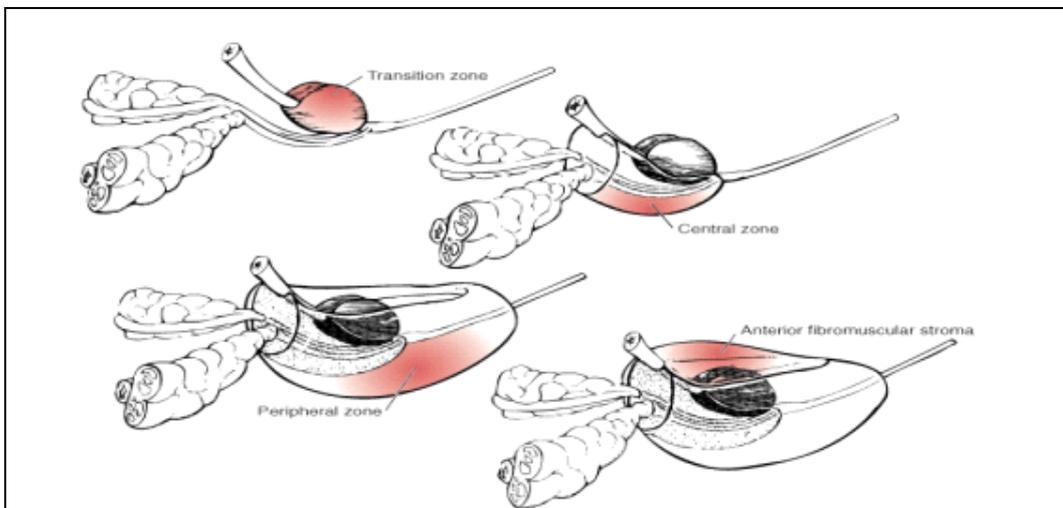


Fig. 2: Representación de las zonas prostáticas.

### 1.3. Histología

Desde el punto de vista histológico, la glándula prostática está constituida por un componente glandular y otro no glandular, ambos contenidos dentro de la “cápsula” prostática. La estrecha conexión entre estos componentes dificulta e incluso imposibilita la disección separada de ambos.

El componente glandular está constituido por acinos y conductos prostáticos que están formados por un epitelio glandular que consiste en dos compartimentos citológicamente definidos, el basal y el secretor. Estos acinos y conductos están sumergidos en una matriz tisular de estroma, con tejido fibromuscular, vascular y conectivo. En el estroma encontramos principalmente dos tipos celulares, los miofibroblastos (positivos para vimentina y actina) y las células musculares lisas (positivas para miosina y desmina). La estrecha interconexión existente entre estroma y epitelio es necesaria para el correcto desarrollo y funcionamiento de la próstata (Farnsworth WE, 1999; Condon MS, 1999).

El compartimento basal del epitelio glandular está constituido por 1 o 2 capas de células basales localizadas entre la membrana basal y la capa de células secretoras. Podemos encontrar desde células basales pequeñas con escaso citoplasma y cromatina condensada hasta células basales de aspecto cuboidal, mayor contenido citoplasmático y un porcentaje de cromatina activa superior. El componente secretor está formado por una capa de células columnares que se proyectan hacia el lumen glandular y su morfología varía dependiendo de la zona prostática. La expresión de ciertas citoqueratinas puede ser indicativa del grado de diferenciación de las células epiteliales. En la glándula prostática, las células basales expresan las citoqueratinas 5, 14 y 15 a diferencia de las células secretoras que expresan las citoqueratinas 8 y 18 que son características de epitelios simples. Por este motivo, el análisis de estas distintas citoqueratinas se ha utilizado en el estudio del proceso evolutivo de cáncer de próstata (Alberti I, 2000). Otras diferencias que existen entre ambas poblaciones es que únicamente se detecta expresión del antígeno específico de próstata (PSA) y de la fosfatasa ácida prostática (PAP) en la células epiteliales secretoras (Grignon DJ, 1988). En ambas se detecta expresión del receptor de andrógenos (AR), aunque los niveles de este son significativamente superiores en la población de células secretoras.

Existen evidencias, basadas en el patrón de expresión de citoqueratinas y en la vida media y capacidad de proliferación celular, que sugieren que en la

monocapa de células basales residiría la población de “stem cells” o células madres pluripotenciales que daría origen a las poblaciones de células secretoras y células basales. Ambos tipos celulares pertenecerían a la misma estirpe celular y se distinguirían entre sí por su grado de diferenciación celular, desde no diferenciado (células basales) hasta diferenciado (células secretoras). También se han encontrado células prostáticas que presentan características fenotípicas intermedias entre las células basales y las secretoras (Myers RB, 1997; Van Leenders G, 2000) que sería una población de células con una diferenciación intermedia (Verhagen AP, 1992).

En todas las zonas de la próstata, el epitelio glandular contiene una pequeña población de células neuroendocrinas que se localizan sobre la capa de células basales dispuestas aleatoriamente entre las células secretoras. Normalmente no llegan hasta el lumen glandular, pero a veces presentan unas estrechas extensiones que lo alcanzan. También es característico de estas células la presencia de procesos dendríticos que se extienden lateralmente. El único método de identificación de estas células es mediante técnicas inmunohistoquímicas. Estas células son ricas en gránulos de serotonina y enolasa neuronal específica (NSE, neuron specific enolase). Existen subpoblaciones de células neuroendocrinas que también contienen una variedad de hormonas peptídicas como son la somatostatina, calcitonina y bombesina. Pese a la asociación observada, su implicación en el desarrollo prostático así como en sus patologías es desconocida. Podrían presentar una función paracrina, tal vez en respuesta a estímulos neuronales. Esta pequeña población celular puede originar, ocasionalmente, carcinomas negativos para el PSA y PAP (Aprikian AG, 1998; Abrahamsson PA, 1999).

## **2. Epidemiología del cáncer de próstata.**

En Europa, el cáncer de próstata es el cáncer más común en los hombres de edad avanzada (más de 70 años de edad). La incidencia es mayor en Europa septentrional y occidental (más de 200 por 100.000 habitantes), mientras que las tasas en el este y sur han mostrado un aumento continuo (Arnold M, 2013). Todavía existen diferencias en la supervivencia entre los hombres

diagnosticados en Europa del Este y los del resto de Europa (De Angelis R, 2014). En general, durante la última década, los porcentajes de supervivencia relativa a 5 años para el cáncer de próstata aumentaron de manera constante desde el 73,4% en 1999 - 2001 al 83,4% en 2005 - 2007.

Con el aumento previsto de la esperanza de vida y en la incidencia del cáncer de próstata, se estima un incremento en la carga económica de la enfermedad, con unos costes totales que superan los 8430 millones de euros (Luengo-Fernández R, 2013) siendo una alta proporción de éstos los correspondientes al manejo de la enfermedad durante el primer año tras el diagnóstico. En los países europeos con datos disponibles (Reino Unido, Alemania, Francia, Italia, España, los Países Bajos), el gasto ascendió de 106,7 a 179,0 millones de euros para todos los pacientes con cáncer de próstata diagnosticados en 2006.

*En Estados Unidos*, el cáncer de próstata es también el cáncer más común diagnosticado entre los hombres estadounidenses, afectando a aproximadamente uno de cada seis hombres (16,15%) en el transcurso de su vida. El cáncer de próstata es la segunda causa principal de muerte por cáncer en los hombres estadounidenses. De acuerdo con los datos más recientes de la SEER (Surveillance Epidemiology and End Results database 2013), se estima que 241740 hombres fueron diagnosticados con cáncer de próstata y más de 28000 murieron (Howlader N, 2013). La incidencia de cáncer de próstata se incrementó en los Estados Unidos a principios de 1990 debido a la introducción del screening basado en el PSA (Antígeno Prostático Específico) (Potosky AL, 1995). Esto fue seguido por una fuerte disminución de la incidencia desde 1992 hasta 1995, tiempo durante el cual las tasas de incidencia regresaron 2,5 veces, probablemente debido al hecho de que el aumento de cribado de años anteriores había diagnosticado con éxito gran parte de los pacientes con cáncer de próstata previamente no detectados en la población.

La incidencia del cáncer de próstata está aumentando continuamente a un ritmo del 3% anual, fundamentalmente por dos motivos. El primero, es el

aumento de la edad poblacional; así, entre los años 1991 y 2001 el número de varones entre 75 y 84 años se incrementó en un 12%, y el de mayores de 85 años en un 42%. Y el segundo, es la universalización de la medición de PSA en el varón. Considerando estos datos y el paulatino envejecimiento poblacional, podemos afirmar que el cáncer de próstata es una cuestión sanitaria de primer orden. Las variaciones mundiales y étnicas observadas en relación con la incidencia del cáncer de próstata se deben a complejas y múltiples causas. El acceso a la atención de la salud y su calidad, la precisión de los registros de cáncer y la penetrancia de la detección sistemática con PSA afectan el modo en que se comunican las tasas de la enfermedad.

Un estudio epidemiológico nacional recogió los datos de nuevos casos de cáncer de próstata durante el año 2010. Así, *en España*, se estima una tasa de incidencia de 70,75 (68,71-73,17) por cada 100000 hombres (basado en la población estándar europea ajustada por la edad). Los números obtenidos podrían ser traducidos a 16040 nuevos casos diagnosticados cada año. La edad media de los pacientes de nuevo diagnóstico fue de 69 +/- 8,15 años; 14,6% eran menores de 60 años, el 41,3% tenía entre 60 y 70 años, el 20,3% tenía entre 70 y 75 y el 23,1% tenían edades por encima de 75. Casi todos los casos (98,6%) eran de raza blanca. Algunos pacientes (5,7%) tenían una historia familiar de cáncer de próstata y en el 93% de estos casos los familiares afectados eran los padres y/o hermanos (Cózar JM, 2013; Cózar JM 2012). En 2013, el cáncer de próstata causó el 9% de las muertes por cáncer en varones en España, ocupando el tercer lugar, detrás del cáncer de pulmón (26%) y del cáncer de colon (10%). Las tasas ajustadas (globales) de mortalidad por cáncer de próstata por edad en España descienden de 21,7 a 15,4 defunciones por 100.000 varones - año entre los años 1980 - 2013. Por grupos de edad, existe una tendencia constante al descenso en el grupo de 45 - 49 años. Por encima de esa edad hasta los 74 años se diferencian 2 periodos: uno inicial (1980/1990) de estabilización o incremento (grupo de 55-59 años) seguido de otro de descenso significativo.

En el periodo 1980 - 2013 el aumento y envejecimiento de la población española contribuyen tanto al incremento del número de casos diagnosticados

como de fallecidos por esta enfermedad. Al comparar los años 1980 y 1998 observamos que el cambio neto en las tasas crudas es de 12,2 casos por 100.000 (71,9%) y se debe tanto al incremento del riesgo de morir por cáncer de próstata (17,8%) como a cambios demográficos (54,1%), mientras que al comparar 1998 y 2013 el cambio neto en las tasas crudas es de -3,9 casos por 100.000 (-13,4%) debido a un descenso del riesgo de morir por cáncer de próstata así como a factores demográficos (Cayuela A, 2015).

### 3. Lesiones precursoras

Para que una lesión sea considerada premaligna debe de cumplir una serie de criterios:

- Debe de haber una similitud con el cáncer (morfológica, inmunohistoquímica, genética).
- Debe existir una asociación espacial con el cáncer.
- Debe ser posible observar a la lesión cancerosa “surgir” de la lesión premaligna.
- La lesión premaligna ha de progresar en el tiempo hacia el cáncer.

En la próstata, como en otra serie de órganos cada vez más extensa, se empiezan a reconocer este tipo de lesiones y se intentan segregar de entidades benignas o ambigüas que hasta ahora no se sabían diagnosticar ni manejar. Actualmente, son dos las lesiones prostáticas que se postulan, una con más fuerza que otra, como lesiones premalignas: la neoplasia intraepitelial prostática y la atrofia inflamatoria proliferativa (AIP) (Benedetti-Padrón I, 2014).

#### 3.1. Neoplasia intraepitelial prostática y Atrofia inflamatoria proliferativa.

La PIN es aceptada unánimemente como la más probable precursora del adenocarcinoma acinar prostático. Esta lesión se caracteriza por una proliferación displásica del epitelio ducto-acinar prostático cuyo grado más avanzado sólo se diferencia del carcinoma por la no invasión del estroma, considerándose por muchos, por tanto, como un verdadero carcinoma “in situ”. Inicialmente se diferenciaban tres grados, pero dados los problemas de reproducibilidad y su significado clínico, hoy día se consideran dos grados, PIN

de bajo y alto grado. A pequeño aumento esta lesión se descubre por la presencia de una o varias glándulas con un patrón arquitectural distinto y/o espesor o celularidad diferentes a las glándulas vecinas (habitualmente mayores que ellas). Los patrones arquitecturales posibles son varios: reborde glandular ondulado, micropapilar, cribiforme o liso. A mayor aumento, se observa frecuentemente una hiperchromasia del epitelio debido al incremento del número de núcleos que aparecen desordenados y solapados. Estos núcleos se hacen progresivamente más atípicos con el grado de la lesión, con aparición de acúmulos cromatínicos y sobre todo, de nucléolos prominentes. Existen grandes variaciones posibles, como una sola capa de células atípicas, núcleos claros, o núcleos de aspecto “centroblastoide” con dos nucléolos. La membrana basal de estas lesiones permanece intacta, pero en sus formas más avanzadas la capa de células basales puede aparecer fragmentada.

La PIN cumple los criterios requeridos para aceptar su premalignidad. La morfología de las células, sobre todo de los núcleos, es en sus formas más avanzadas idéntica al carcinoma. Inmunohistoquímicamente, la PIN se asemeja más al carcinoma que a las lesiones benignas, y algo similar ocurre con el status genómico (Weinberg DS, 1993). La PIN se encuentra con mucha mayor frecuencia en la zona periférica prostática, donde suele originarse el carcinoma, y se observa frecuentemente carcinoma surgiendo de PIN de alto grado o glándulas con PIN inmersas en focos de carcinoma. En lo referido a la progresión en el tiempo, es conocido que la incidencia y extensión de la PIN aumenta con la edad de los pacientes (Bostwick DG, 1995) antecediendo a la aparición del carcinoma en más de 10 años. Por todo lo anterior, parece claro el carácter premaligno de esta lesión.

En cuanto al diagnóstico diferencial, esta lesión debe distinguirse en sus patrones papilares del aspecto que pueden presentar las glándulas de la zona prostática central o los focos adenomatosos de la hiperplasia nodular, que pueden mostrarse a veces con apariencia pseudo-estratificada, pero que siempre carecen de la proliferación, solapamiento y atipia nucleares de la PIN. En el caso del epitelio de conductos eyaculadores y vesículas seminales, la

atipia citológica puede plantear problemas de diagnóstico diferencial con la PIN, pero esa atipia es muy heterogénea en dichos epitelios, y aunque suele observarse atipia en la que la morfología nuclear es similar a la de la PIN de alto grado, conserva el patrón arquitectural de glándulas y, en general, el pigmento pardo citoplásmico. La positividad en la mayoría de estas células, y no sólo en las basales como en la PIN, para la queratina 34 $\beta$ E12 es definitiva para el diagnóstico. La hiperplasia papilar/cribiforme de células claras (HCCC), que puede parecerse a algunos patrones de PIN, carece de su atipia nuclear. Muy importante es el reconocimiento de la atipia reactiva inducida en el epitelio prostático por los frecuentes focos inflamatorios, sobre todo cuando son agudos. Las metaplasias transicional y escamosa suelen traducirse en una proliferación del epitelio que puede semejarse a PIN, pero características típicas de ellas como las hendiduras nucleares y desmosomas, facilitan respectivamente el diagnóstico. Por último, y no menos importante, está la distinción entre una PIN y el adenocarcinoma infiltrante, especialmente relevante en las biopsias con aguja. En algunas formas de PIN de alto grado esta distinción puede ser muy difícil, aunque el problema se reduzca al descubrimiento de células basales. Para facilitar esta tarea se puede utilizar la queratina 34 $\beta$ E12, P63 o P40 (Sailer V, 2013) como marcadores de dichas células que deben aparecer en la lesión premaligna, aunque sea de forma discontinua (Fig. 3).

La importancia del diagnóstico de PIN en una biopsia prostática sin lesión infiltrante evidente radica en gran medida en su significado y manejo. La asociación de PIN de alto grado con existencia de carcinoma (Fig. 3) en más del 70% de casos hace recomendable profundizar en el tejido y estudiarlo en su totalidad. En cuanto al manejo de la PIN de bajo grado, se plantea la conveniencia de no informarlo dada la difícil reproducibilidad de su diagnóstico y la incertidumbre sobre su significado. En cualquier caso, el diagnóstico de PIN no debe llevar a la toma de decisiones terapéuticas sin la demostración de un proceso maligno concomitante. Se han descrito por otra parte patrones de PIN de alto grado que simulan adenocarcinoma y adenocarcinomas con epitelio

estratificado que pueden simular PIN de alto grado, siendo actualmente clave su diagnóstico diferencial con el carcinoma intraductal prostático (CID-P).

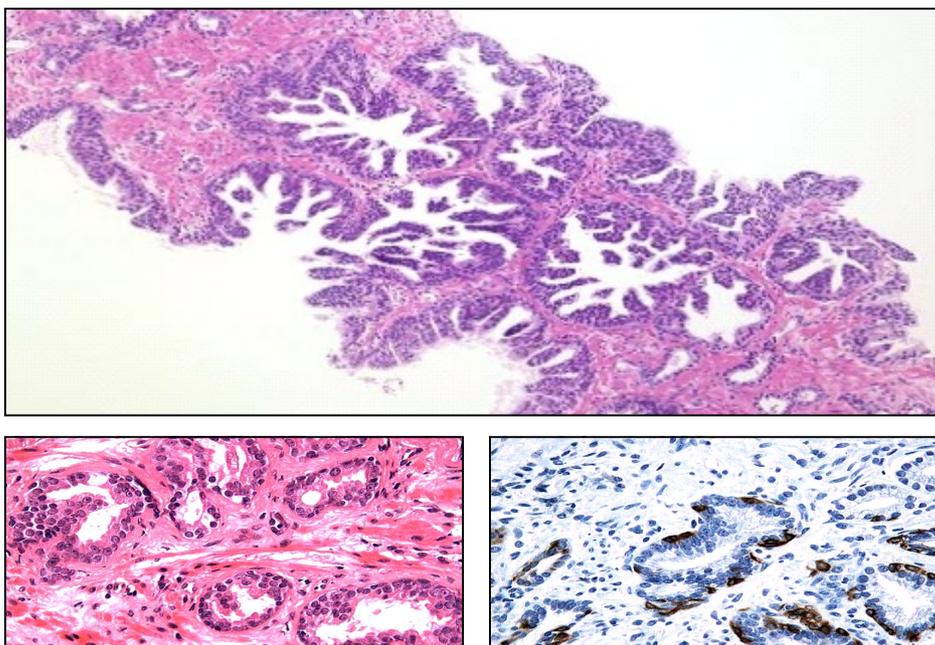


Fig. 3. PIN de alto grado con existencia de carcinoma.

Kovi y cols. en 1985 y más tarde en 1996 McNeal (Kovi J, 1985; McNeal JE, 1996) fueron los primeros en documentar que la propagación de adenocarcinoma de próstata dentro de los conductos estaba asociada con el cáncer de alto grado y fue considerado como la progresión de cáncer invasivo establecido, en lugar de un precursor del mismo. Guo y Epstein (Guo CC, 2006) establecieron los primeros criterios para el CID-P en la biopsia en el 2006 y documentaron en un limitado número de casos que la posterior prostatectomía radical tenía enfermedad agresiva.

Así, los criterios para CID-P se establecieron como la presencia de células epiteliales malignas llenando grande acinos y conductos prostáticos, con preservación de células basales y: i) patrón sólido o cribriforme denso o ii) patrón cribriforme laxo o patrón micropapilar con atipia nuclear marcada: aumento (x6) del tamaño nuclear normal y/o necrosis.

Las glándulas cribiformes densas fueron definidas como aquellas en las que el componente epitelial ocupa  $\geq 70\%$  del espacio ductoacinar rodeado de células basales. En 2010, Robinson y Epstein (Robinson BD, 2010) ampliaron el estudio a 66 casos con CID-P sólo en la biopsia. De las 21 prostatectomías posteriores disponibles para estudio, el estadio patológico fue pT3a en 8 (38%), pT3b en 3 (13%), y pT2 en 8 (38%). CID-P sólo, sin identificación de cáncer invasivo fiable se observó en 2 (10%) casos. La mediana del score de Gleason fue 8. Los autores de estos estudios recomiendan terapia definitiva para los hombres con CID-P en biopsia con aguja, incluso en ausencia de cáncer de próstata invasivo documentado patológicamente. Ha habido varias publicaciones posteriores que documentan los efectos pronósticos adversos del CID-P en la biopsia (Zhao T, 2015; Watts K, 2013; Van der Kwast T, 2012), observando que fue un factor independiente de recidiva bioquímica. En un reciente estudio de biopsias con CID-P, 73 casos con CID y Gleason 3 + 3 = 6 como el más alto grado en la biopsia, fueron evaluados (Khani F, 2015). De 62, 4 tenían enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. De las 16 prostatectomías, solo 3 (19%) tuvieron score Gleason 3 + 3 = 6.

También ha habido estudios que evalúan la importancia de CID-P en pieza quirúrgica cuando se asocia con adenocarcinoma invasivo prostático. En una serie de 184 score Gleason 7 con metástasis ganglionares, el 42,4% del grupo metastásico demostró CID-P en comparación con sólo 20,6% en el grupo de control sin afectación ganglionar (Kryvenko ON, 2013). Otro estudio informó sobre el cáncer de próstata de alto riesgo en 206 pacientes tratados con cirugía radical (Kimura K, 2014). En el análisis multivariante, CID-P se asoció significativamente con la recurrencia bioquímica y supervivencia específica. En otro estudio, el análisis multivariante también mostró que CID-P asociado con carcinoma invasivo es un predictor independiente de recurrencia bioquímica (Miyai K, 2014). Este componente de CID-P a veces estaba adyacente al carcinoma invasivo y otras alejado del mismo. Los autores concluyeron que el CID-P no siempre representa la propagación intraductal de carcinoma invasivo de alto grado preexistente y que, por lo menos, un subgrupo de CID-P podría ser una lesión precursora del carcinoma invasivo.

Tanto si CID-P debe ser cuantificado o no, y si es así, cómo debe ser clasificado, fue debatido en la reunión de consenso de la ISUP 2014. Los argumentos a favor y en contra de la clasificación CID-P se enumeran a continuación. La inmunohistoquímica se recomienda para los casos en que los resultados de los estudios cambiaría la calificación o clasificación final del caso.

Pros y contras a la clasificación Gleason del CID-P:

#### Pros

- Incluso cuando el CID-P está presente solo en la biopsia, el 90% tendrá score Gleason  $> 7$  en la pieza.
- Cuando coexisten CID-P y cáncer invasivo en la biopsia, casi siempre el score Gleason es  $> 7$ , por lo que ya estaría presente el patrón Gleason 4.
- Es difícil diferenciar CID-P vs. Gleason patrón 4 cribiforme y puede ser necesario realizar estudios inmunohistoquímicos para distinguirlos.
- Varios estudios demuestran la correlación de CID-P con el aumento de estadiaje y el pronóstico.

#### Contras

- Aproximadamente el 10% de CID-P encontrados en pieza no están estrechamente asociados con carcinoma invasivo y parece ser una lesión precursora, en contraposición a cáncer invasivo extendido dentro de los conductos.
- En el escenario poco común de CID-P único en la biopsia, sólo el 10% tendrá carcinoma invasivo en pieza quirúrgica. Si se hubiese definido  $4 + 4 = 8$  en la biopsia, habría marcado al paciente con mayor riesgo del real.
- En el escenario poco común de CID-P y Gleason  $3 + 3$  en la biopsia, aproximadamente el 20% tiene solamente Gleason  $3 + 3 = 6$  en pieza y habría sido incorrectamente etiquetado con patrón 4 en la biopsia.
- En otros órganos o sistemas, las lesiones intraductales no se califican con el mismo sistema de clasificación que el componente invasivo.

Tras estas evidencias y discusiones, a la propuesta: ¿Se le debe asignar Gleason al CID-P?, las recomendaciones de la ISUP 2014 indican que, al menos, un comentario sobre su frecuente asociación con el cáncer de próstata agresivo debería hacerse (Epstein JI, 2015).

Se ha sospechado que determinadas lesiones atróficas pueden estar involucradas en la carcinogénesis de la PIN. Así, en 1999 se propuso el término AIP para denominar a una lesión con células epiteliales proliferativas, acompañadas de inflamación, que ha sido postulada como lesión precursora de PIN y cáncer de próstata. Las alteraciones moleculares encontradas en la AIP apoyan el origen de ésta en una situación de estrés oxidativo, lo que la hace propensa a su transformación cancerígena. Se ha demostrado una asociación topográfica y una transición morfológica de la AIP con la PIN y el cáncer de próstata, además de alteraciones genéticas similares (Benedetti-Padrón I, 2015).

### 3.2. Hiperplasia adenomatosa atípica (HAA).

Se trata de una lesión raramente diagnosticada, no sólo por tener una morfología sólo sutilmente diferente a los focos de adenosis benigna y a los adenocarcinomas de bajo grado, sino también por la incertidumbre de su significado y comportamiento biológico. Ha sido denominada de diversas formas, incluyendo adenosis atípica, hiperplasia atípica de pequeños acini, etc. haciendo referencia a una proliferación de glándulas pequeñas semejante a un carcinoma de bajo grado pero que carece de la atipia nuclear de éste y se encuentra en un contexto de hiperplasia nodular adyacente.

Esta lesión se encuentra entre un 2 - 20% de resecciones transuretrales (RTUs) y en menos del 1% de biopsias con aguja (Gaudin PB, 1995). Microscópicamente se caracteriza por una proliferación bien delimitada, aunque no nodular, de glándulas pequeñas semejantes a un carcinoma con patrón 1-2 de Gleason, y que parecen “surgir” de otras glándulas de mayor diámetro con similares características citológicas y más obviamente benignas. La luz glandular suele estar vacía o con cuerpos amiláceos. Más raramente (24%)

contiene cristaloides y excepcionalmente (3%) mucinas. Las células basales están presentes, aunque de forma discontinua y difícilmente identificables con H&E. Las células secretoras suelen tener citoplasma claro y núcleo de morfología normal o muy discretamente atípico, sin nucléolos prominentes (<1 micra).

Existen datos a favor y en contra de la premalignidad de esta lesión. A favor está su arquitectura de glándulas pequeñas semejante al carcinoma, la presencia esporádica de cristaloides y mucinas, la alteración, aunque no desaparición, de la capa de células basales, un índice proliferativo mayor que la hiperplasia nodular. En contra está su frecuente asociación con glándulas hiperplásicas, o cuando menos glándulas claramente benignas, y la no demostración hasta la fecha de transición con carcinoma. Aunque esta lesión se ha llegado a encontrar hasta en un 23% de prostatectomías radicales con carcinoma, y más frecuentemente en la zona de transición, su asociación topográfica con carcinoma difiere según autores.

La HAA debe distinguirse de la adenosis sin atipia de la hiperplasia, de distribución claramente nodular y con evidentes células basales, de la adenosis esclerosante (Grignon DJ, 1992), que muestra un estroma muy celular y fibroblástico así como diferenciación mioepitelial, detectable con inmunohistoquímica (actina, proteína S-100), y con el carcinoma de bajo grado que cuenta con evidente atipia nuclear y ausencia de células basales pero que puede plantear graves problemas en biopsias con aguja.

Dado lo incierto de su naturaleza y comportamiento, parece recomendable una actitud conservadora por parte del patólogo, con estudio de todo el material histológico recibido y la profundización en biopsias pequeñas.

#### **4. Carcinoma de próstata.**

Aunque es inminente, prevista para 2016, una actualización y publicación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre los criterios y clasificación del cáncer de próstata, la clasificación vigente actualmente es la de 2004.

##### 4.1 Clasificación histológica OMS 2004

### **TUMORES EPITELIALES**

#### **Neoplasia glandular**

Adenocarcinoma (Acinar)

Atrófico

Pseudohiperplásico

Espumoso

Coloide

En anillo de sello

Oncocítico

Linfoepitelioma-Like

Carcinoma con diferenciación fusocelular (carcinosarcoma, carcinoma sarcomatoide)

Neoplasia intraepitelial prostática (PIN)

Neoplasia intraepitelial prostática grado III (PIN III)

Adenocarcinoma ductal

Cribiforme

Papilar

Sólido

#### **Tumores uroteliales**

Carcinoma urotelial

#### **Tumores escamosos**

Carcinoma adenoescamoso

Carcinoma escamoso

### **Tumores de células basales**

Adenoma de células basales

Carcinoma de células basales

### **TUMORES NEUROENDOCRINOS**

Adenocarcinoma con diferenciación neuroendocrina

Tumor carcinoide

Carcinoma de células pequeñas

Paraganglioma

Neuroblastoma

### **TUMORES DEL ESTROMA PROSTÁTICO**

Tumor estromal de potencial maligno incierto

Sarcoma estromal

### **TUMORES MESENQUIMALES**

Leiomioma

Rabdomiosarcoma

Condrosarcoma

Angiosarcoma

Histiocitoma fibroso maligno

Tumor maligno de la vaina nerviosa periférica

Hemangioma

Condroma

Leiomioma

Tumor de células granulares

Hemangiopericitoma

Tumor fibroso solitario

### **TUMORES HEMATOLINFÓIDES**

Leucemia

Linfoma

## **MISCELÁNEA**

Cistoadenoma

Nefroblastoma (tumor de Wilms)

Tumor rabdoide

Tumores de células germinales

    Tumor del saco vitelino

    Seminoma

    Carcinoma y teratoma embrionario

    Coriocarcinoma

Melanoma

Adenocarcinoma de células claras

## **TUMORES METASTÁSICOS**

### 4.2 Histopatología del adenocarcinoma de próstata.

La histopatología del adenocarcinoma de próstata abarca un amplio abanico en lo referente a la diferenciación glandular, pudiendo variar desde la buena diferenciación glandular hasta la presencia de patrones glandulares totalmente indiferenciados. Un cambio común en todos los tipos de adenocarcinomas de próstata es la presencia de un único tipo celular, con ausencia de capa de células basales.

La histopatología del cáncer de próstata está basada en múltiples cambios arquitecturales, nucleares, citoplasmáticos e intraluminales. Dentro de los cambios arquitecturales, el adenocarcinoma de próstata muestra una formación glandular más numerosa, con pérdida de organización en su crecimiento, mostrándose éste más azaroso. Tanto la aparición de glándulas irregulares, separadas por tabiques de fibras musculares lisas, como la presencia de pequeñas glándulas atípicas situadas en las cercanías de glándulas de aspecto benigno, son indicativas de proceso infiltrativo. Junto a la pérdida de la diferenciación glandular, la formación de estructuras cribiformes y la aparición

de fusión glandular son procesos distintivos entre la patología benigna y maligna a nivel prostático.

A nivel nuclear, aparece agrandamiento de los mismos, mostrando nucléolos prominentes de manera frecuente, aunque no siempre, y cierta variabilidad entre la forma y el tamaño de los núcleos. La extensión de la atipia celular se correlaciona con el grado de diferenciación, al igual que la visualización de actividad mitótica, la cuál es frecuente en los cánceres de alto grado e infrecuente en los de bajo grado (Epstein JI, 1995).

Respecto a los cambios citoplasmáticos, pueden no ser muy distintivos en los cánceres de bajo grado. A menudo muestran una coloración pálida clara similar a la que aparece en las glándulas benignas. La presencia de un citoplasma anfófilico puede ser indicativa de malignidad. Del mismo modo en la célula cancerosa prostática es característica la ausencia de lipofucsina citoplasmática.

Dentro de los cambios intraluminales, el más comúnmente observado, sobre todo en los cánceres de bajo grado en comparación con los de alto grado, es la aparición de cristaloides prostáticos, apareciendo éstos como estructuras densas, eosinofílicas, las cuales simulan diversas formas geométricas. Estas estructuras aunque no son diagnósticas de adenocarcinoma, dado que también pueden aparecer en glándulas benignas, debe hacer investigarlo. También pueden ser visualizadas secreciones mucinosas intraluminales, especialmente en cánceres de bajo grado, mediante hematoxilina-eosina. Los cuerpos amiláceos, los cuales aparecen como estructuras ovales, redondeadas, bien circunscritas y en forma de anillos laminares, son observados frecuentemente en glándulas benignas y sólo de modo excepcional en el adenocarcinoma prostático (Ro JY, 1986).

### 4.3 Etiología, factores de riesgo y patogénesis molecular.

#### 4.3.1 Etiología y factores de riesgo.

La etiología del cáncer de próstata no está del todo clara. Hasta el momento los aspectos que se han considerado como principales factores de riesgo son: la edad del individuo, la producción y metabolismo de los andrógenos, el área geográfica/etnia, el hábito dietético, la obesidad y la historia genética familiar.

Edad: El cáncer de próstata tiene una de las relaciones más conocidas con la edad que cualquier otra neoplasia maligna humana. Rara vez es diagnosticado antes de los 40 años, pero la incidencia aumenta rápidamente a partir de entonces. La prevalencia basada en el examen histológico de la próstata es mucho mayor que la tasa de enfermedad diagnosticada clínicamente. Su elevada prevalencia oculta en hombres de edad avanzada y su incremento con la edad se ilustran mediante una revisión de los estudios de autopsias realizadas en varios países (Hankey BF, 2006): i) hombres de 20 a 30 años, del 2 a 8%, ii) hombres de 31 a 40 años, del 9 a 31%, iii) hombres de 41 a 50 años, del 3 a 43%, iv) hombres de 51 a 60 años, del 5 a 46%, v) hombres de 61 a 70 años, del 14 a 70%, vi) hombres de 71 a 80 años, del 31 a 83%, vii) hombres de 81 a 90 años, del 40 a 73%.

Etnia: Las características geográficas son un factor de variación en la incidencia de esta enfermedad. La población afro-americana, entre los 40 y 60 años, presenta una tasa de mortalidad 3 veces superior a la presentada por la población caucásica. El índice de mortalidad más bajo se ha observado en la población asiática (Powel IJ, 1998).

Hábitos dietéticos: Una dieta alta en grasa animal puede ser un factor importante en el desarrollo del cáncer de próstata (Sinha R, 2009), en particular, la ingesta de grandes cantidades de ácido alfa-linolénico. Una dieta baja en verduras puede ser otro factor de riesgo (Allen NE, 2008). El licopeno tiene propiedades anti-oxidantes potentes. Estas observaciones han llevado al análisis del licopeno y productos derivados del tomate como sustancias

involucradas en la incidencia y la historia natural del cáncer de próstata. Los primeros estudios sobre el impacto de los alimentos que contienen licopeno sobre el riesgo de cáncer de próstata dieron resultados contradictorios (Kristal AR, 2011); Más recientemente, un análisis de una cohorte prospectiva de 51.529 hombres ha sugerido que la ingesta de licopeno se asocia con una menor incidencia de cáncer de próstata y un menor riesgo de enfermedad letal (Zu K, 2014).

Los fitoestrógenos (flavonas, isoflavonas, lignanos) son compuestos naturales de plantas que tienen actividad estrogénica. La genisteína y daidzeína, isoflavonas predominantes en la nutrición humana, se derivan principalmente de la soja y otras leguminosas. Se postula que los fitoestrógenos pueden reducir el riesgo de cáncer de próstata, ya sea a través de sus propiedades estrogénicas inherentes, o por la inhibición de la enzima 5-alfareductasa (5-AR), lo que disminuye las concentraciones de dihidrotestosterona, andrógeno activo. El mayor consumo de productos de soja entre los hombres asiáticos se ha planteado como una hipótesis de la menor incidencia de cáncer de próstata entre estos hombres. Aunque se han realizado pocos estudios en humanos, estudios de cohortes han demostrado un beneficio protector modesto del consumo de soja en el riesgo de cáncer de próstata (Kurahashi N, 2008). Altos niveles de ácidos grasos omega-3, tales como los encontrados en el aceite de pescado, se asocian con un riesgo incrementado de cáncer clínicamente significativo y de alto grado (Brasky TM, 2013). Un meta-análisis de 2.001 basado en 235 estudios no identificó una relación consistente entre el consumo de alcohol y el cáncer de próstata (Bagnardi V, 2001). Sin embargo, entre los 260 hombres que consumieron  $\geq 50$  gr/día (2,4 por ciento de la población total), el riesgo relativo de cáncer de próstata de alto grado fue de 2,0 (IC 95% 1,3 a 3,1).

El aumento de consumo de café parece estar asociado con un menor riesgo de cáncer de próstata letal (Wilson KM, 2011). El uso regular de multivitaminas no parece afectar el riesgo de cáncer de próstata localizado (Lawson KA, 2007). Sin embargo, dos estudios han observado un aumento del riesgo de cáncer de

próstata avanzado en hombres que han ingerido cantidades relativamente grandes de multivitaminas (Stevens VL, 2005). Se necesitan estudios adicionales de una posible relación. Los suplementos dietéticos con ácido fólico se han asociado con una mayor incidencia de cáncer de próstata (Figueiredo JC, 2009). Se requieren estudios adicionales para comprender la relación entre el ácido fólico y el desarrollo del cáncer de próstata.

A pesar de que los estudios de observación y análisis secundarios de un ensayo aleatorizado sugieren que el aumento de la ingesta de selenio y/o vitamina E se asociaron con un menor riesgo de cáncer de próstata, los resultados de grandes ensayos aleatorios que evalúan específicamente estos compuestos como agentes quimiopreventivos no han proporcionado evidencia sólida sobre esta disminución del riesgo de cáncer de próstata, y de hecho, puede existir un aumento del riesgo estadísticamente significativo con la vitamina E. Al menos dos estudios han sugerido una asociación entre el uso de suplementos de zinc y un mayor riesgo de cáncer de próstata (Zhang Y, 2009). Una relación entre el consumo de productos lácteos y calcio y un mayor riesgo de cáncer de próstata se ha sugerido en muchos (Mitrou PN, 2007) pero no todos los estudios (Severi G, 2006).

Los estudios epidemiológicos sugieren que la relación entre los niveles de vitamina D y la incidencia de cáncer de próstata es compleja. La deficiencia de vitamina D se ha sugerido como una "ruta patogénica común" que subyace en la asociación de riesgo de cáncer de próstata con otros factores de riesgo epidemiológicos como: edad, raza afroamericana y área geográfica (Schwartz GG, 1990). Otros, han demostrado un vínculo entre ciertos haplotipos del receptor de la vitamina D, los niveles de vitamina D y el riesgo de cáncer de próstata (Ma J, 1998). Sin embargo, los estudios que analizan directamente los niveles de vitamina D y el riesgo de cáncer de próstata no han apoyado plenamente la relación (Tuohimaa P, 2004).

Niveles hormonales y Obesidad: Las concentraciones séricas de andrógenos y del factor de crecimiento insulínico (IGF-I) han sido estudiadas como posibles factores de riesgo para el cáncer de próstata. Los datos más concluyentes sobre la relación entre los niveles de hormonas sexuales en suero y cáncer de próstata provienen de un análisis combinado de 18 estudios prospectivos, que incluyeron a 3886 hombres con cáncer de próstata (Roddam AW, 2008). Las concentraciones séricas de testosterona, dihidrotestosterona (DHT) y otros derivados de andrógenos activos obtenidos antes del diagnóstico no se asociaron con un mayor riesgo de cáncer de próstata posterior. Además, la suplementación de testosterona como tratamiento para el hipogonadismo no parece estar asociada con un mayor riesgo de cáncer de próstata. Múltiples estudios han analizado la relación entre la insulina y el IGF-I con el posterior desarrollo de cáncer de próstata. Un meta-análisis encontró un modesto aumento del riesgo de cáncer de próstata en los hombres con niveles más altos circulantes de IGF-I (Roddam AW, 2008). Múltiples estudios analizan la relación entre la incidencia de cáncer de próstata y la obesidad. Aunque estos estudios han variado sustancialmente en sus resultados, los meta-análisis han demostrado de forma consistente una pequeña pero estadísticamente significativa asociación entre la obesidad y la incidencia de cáncer de próstata (Allott EH, 2013). Entre los pacientes con cáncer de próstata, existe una relación clara entre la obesidad y la agresividad de la enfermedad, con un aumento tanto en la tasa de recurrencia bioquímica tras el tratamiento del cáncer de próstata como en la mortalidad específica (Parker AS, 2013).

Factores Genéticos e Historia familiar: La identificación de genes específicos que subyacen a la aparición de esta enfermedad ha demostrado ser un reto. La investigación ha sugerido la participación de diversos genes, pero los resultados han sido inconsistentes entre los diferentes estudios. La principal evidencia que apoya el papel de los factores genéticos proviene de estudios de familiares de pacientes con cáncer de próstata, de los estudios de asociación del genoma completo y de estudios realizados en pacientes con alteraciones en los genes BRCA1 y BRCA2.

El riesgo de cáncer de próstata se incrementa aproximadamente el doble en los hombres con uno o más familiares afectados de primer grado (hermanos, padre) (Bruner DW, 2003). La edad temprana de aparición en un miembro de la familia también aumenta el riesgo (Valeri A, 2002). Además de afectar al riesgo de desarrollar cáncer de próstata, los factores genéticos pueden influir en el pronóstico. Los estudios de asociación del genoma han identificado alelos que se asocian con una mayor susceptibilidad a padecer cáncer de próstata (Zheng SL, 2008). Estos estudios se basan en la presencia de variaciones genéticas, conocidas como polimorfismos de un sólo nucleótido (SNPs). Este enfoque ha identificado múltiples focos en la región 8q24 (Haiman CA, 2007) y en 17q (Gudmundsson J, 2007). Estos estudios proporcionan evidencia que apoya la complejidad genética del cáncer de próstata. Cuando múltiples SNPs se consideran en conjunto podrían alcanzar un poder predictivo similar al del PSA sérico. Se requieren estudios adicionales para determinar si su combinación con niveles de PSA y otros factores clínicos (la edad, la raza, los antecedentes familiares...) sería útil en la identificación de los hombres que están en alto riesgo de ser diagnosticados con cáncer de próstata (Zheng SL, 2009). La presencia de mutaciones BRCA1 o BRCA2 aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de próstata. El cáncer de próstata en los hombres con mutaciones BRCA2 parece estar asociado a una mayor puntuación de Gleason y peor pronóstico (Agalliu I, 2009; Castro E, 2013; Castro E, 2015).

Aunque el riesgo general de cáncer de próstata antes de los 50 años es bajo, y no hay evidencia de que la detección temprana mediante el cribado mejore la supervivencia en cualquier población, las directrices de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) sugieren que los hombres con mutaciones hereditarias deben comenzar el cribado antes de los 50 años. Directrices de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan que se valoren los riesgos y beneficios de la detección del cáncer de próstata a los 40 años en este grupo de alto riesgo. El gen HOXB13 codifica para un factor de transcripción que es importante en el desarrollo de la próstata. La variante G84E fue identificada por secuenciación de la región 17q21-22 en cuatro familias con cáncer de próstata hereditario (Ewing CM, 2012). Las vías

moleculares e implicaciones para la patogénesis molecular del cáncer de próstata debido a anomalías en HOXB13 están aún por identificar. El síndrome de Lynch es un trastorno autosómico dominante causado por una mutación germinal en genes de reparación del ADN (MMR). Un estudio encontró que el riesgo acumulativo de cáncer de próstata fue significativamente mayor en comparación con la población general (6,3 frente a 2,6 por ciento, a la edad de 60 años y de 30 frente a 18 por ciento a la edad de 80 años) (Raymond VM, 2013).

#### 4.3.2 Patogénesis molecular del cáncer de próstata.

La primera evidencia del origen genético de los tumores la estableció Peyton Rous en 1911. La transformación neoplásica de una célula normal y la progresión de un tumor están determinadas por la activación de oncogenes celulares y/o la inactivación de genes supresores tumorales. Los oncogenes aparecen como mutaciones de los protooncogenes. Los protooncogenes son genes con estructuras homólogas a los oncogenes virales, expresados durante el ciclo celular, imprescindibles para el crecimiento, proliferación y diferenciación celular. Su alteración producirá una oncoproteína con una función fisiológica alterada, lo que llevará a un crecimiento celular incontrolado o neoplásico (Nelson WG, 2003; Macri E, 1998).

Los genes supresores se involucran en la carcinogénesis a través de mutaciones recesivas por las que la pérdida de un alelo normal que contenía un gen supresor desenmascara la mutación recesiva primaria. En las células neoplásicas es frecuente encontrar mutaciones puntuales en determinados genes, alteraciones groseras de la ploidía y alteraciones citogenéticas que modifican el número o estructura de determinados cromosomas.

La progresión de un fenotipo celular normal a uno maligno se asocia con un aumento de la inestabilidad genética a partir del cual se aceleraría la proliferación celular. Estas alteraciones primarias ocurrirían en los genes reparadores del ADN provocando la citada inestabilidad genética que afectaría a los diferentes niveles de la replicación y segregación celular. Junto al daño

primario de los genes reparadores del ADN, o como consecuencia de dicho daño, se producen tanto mutaciones en protooncogenes y genes supresores como reordenaciones, deleciones y amplificaciones de regiones cromosómicas. Cuando la alteración afecta a la función del huso acromático (mitótico) se producirán pérdidas o ganancias de cromosomas enteros, mientras que si el defecto afecta a los centrosomas tendremos alteraciones groseras de la ploidía. Las translocaciones e inversiones cromosómicas llevan a cambios oncogénicos al afectar, en los puntos de ruptura e integración en los cromosomas, a genes que controlan el crecimiento y diferenciación celular (activación de los protooncogenes). Las deleciones cromosómicas provocan la pérdida de un alelo (pérdida de la heterocigosidad de genes supresores), de manera que si el gen presente en un alelo restante sufre o ha sufrido una mutación expresará su capacidad neoplásica al quedar inactivado. Los mecanismos por los que la presencia de cromosomas supranumerarios actúan en el proceso neoplásico son desconocidos, aunque probablemente están relacionados con la apoptosis, provocando habitualmente un aumento de la agresividad y capacidad de progresión. Debido a este amplio abanico de alteraciones que podemos encontrar en la célula neoplásica, su estudio genético incluye desde la simple valoración de la cantidad de ADN mediante citometría de flujo hasta los estudios de secuenciación de un determinado gen, presumiblemente mutado, pasando por estudios citogenéticos o moleculares.

El interés despertado por la genética en el desarrollo del cáncer de próstata ha supuesto la aparición de una gran cantidad de estudios que demuestran que, muy posiblemente, la clave del diagnóstico y tratamientos futuros se encuentren en este campo. Aunque el cáncer de próstata no es un tumor sindrómico, es posible que tenga un componente claramente hereditario: existen genes con una alta penetración (con mutaciones raras) y polimorfismos con baja penetración. En el momento diagnóstico, las células del cáncer de próstata contienen algunas mutaciones somáticas, deleciones genéticas, amplificaciones, fusiones cromosómicas, y cambios en la metilación del ADN. Dichas alteraciones posiblemente se acumulan a lo largo de varias décadas previas al momento del diagnóstico. Las anomalías cromosómicas mas

frecuentemente reportadas son: ganancias 7p, 7q, 8q y Xq; pérdidas 8p, 10q, 13q y 16q. En las Figuras 4 y 5 podemos observar las principales alteraciones moleculares producidas en la patogénesis del cáncer de próstata, con una secuencia escalonada de afectación de una amplia variedad de genes implicados en el desarrollo y proliferación celular, reparación del ADN, la supresión tumoral, oncogenes, etc. (Nelson WG, 2003; Li L, 2005, Pienta KJ, 2006, Feldman BJ, 2001; Heinlein CA, 2004; Koivisto P, 1998; Zhao XY, 2000; Macri E, 1998; Steers WD, 2001; Lin D, 1994; Grimes CA, 2001).

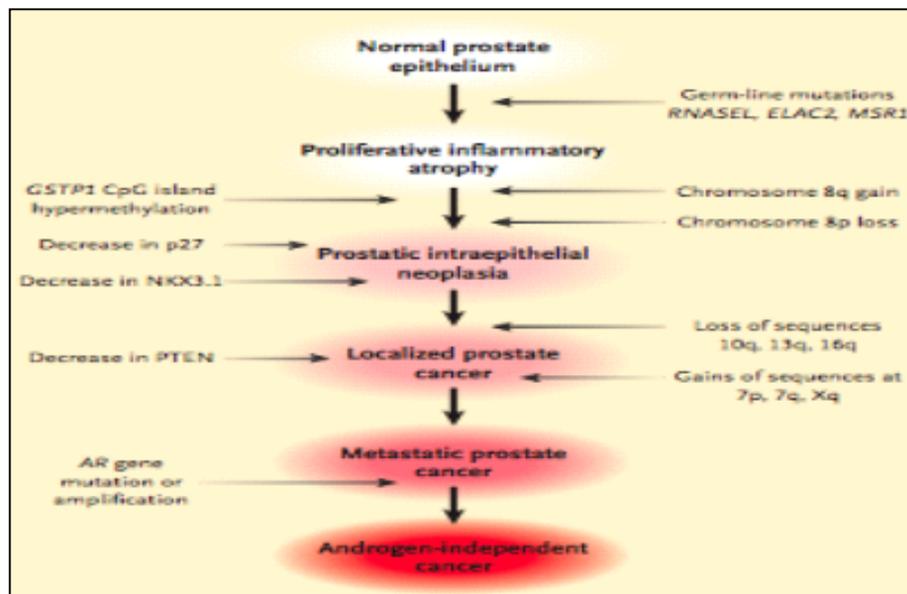


Fig. 4. Representación esquemática de la iniciación y progresión del cáncer de próstata.

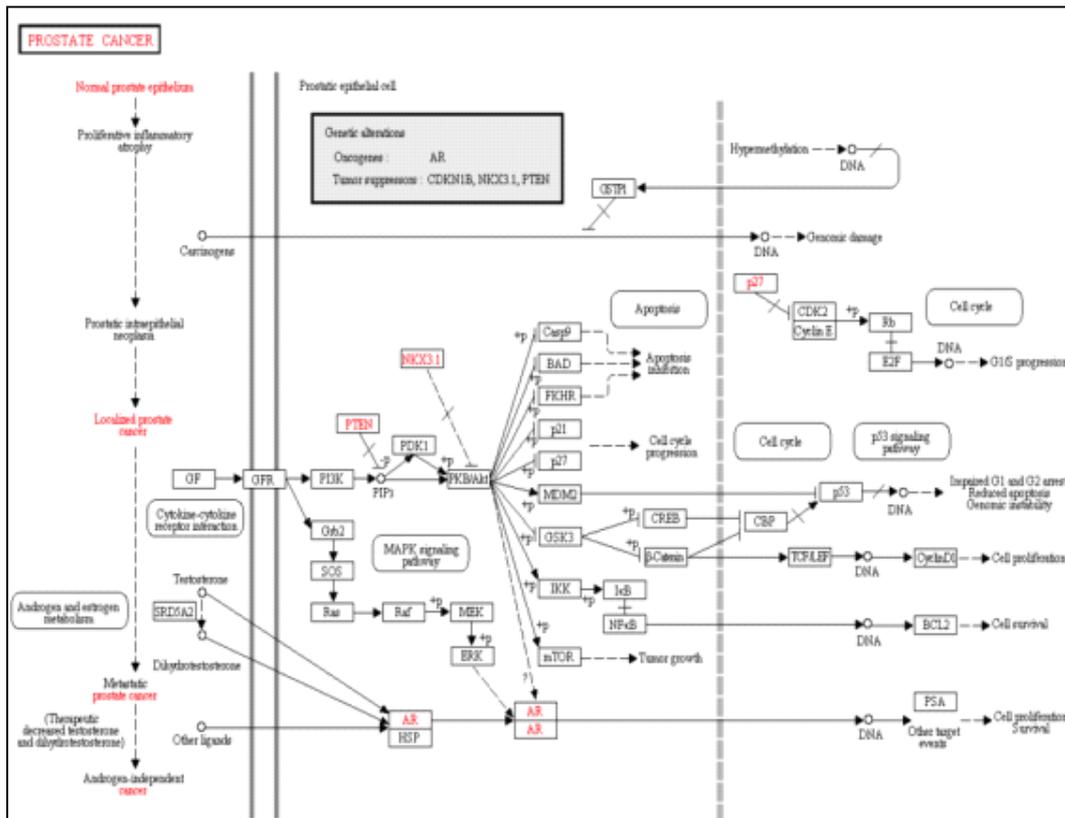


Fig. 5. Principales mecanismos moleculares implicados en el cáncer de próstata.

#### 4.4 Diagnóstico.

##### 4.4.1 Sintomatología.

El diagnóstico de cáncer de próstata puede realizarse en diferentes etapas de su historia natural y evolución. Los síntomas debido al cáncer de próstata rara vez son la causa de presentación de la enfermedad. El cáncer de próstata localizado puede dar lugar a síntomas del tracto urinario inferior incluyendo hematospermia, aunque la presencia de síntomas miccionales es más frecuente en procesos como la hiperplasia benigna prostática o la prostatitis en sus diversas formas. La enfermedad avanzada puede ocasionar sintomatología digestiva por obstrucción rectal, dolor óseo y otras características sistémicas de malignidad (Reynard J, 2009).

#### 4.4.2 Evaluación inicial.

La evaluación clásica inicial diagnóstica en el cáncer de próstata consta de: historia clínica y examen físico con la realización del tacto rectal, así como la determinación del test sérico de PSA. Hasta la década de los 90, el cáncer de próstata fue frecuentemente diagnosticado como resultado de metástasis sintomáticas o bien ante un tacto rectal sospechoso en aquellos pacientes con complicaciones urinarias obstructivas. La llegada de la determinación sanguínea del PSA, desarrollado por Kurlyama et al. en la década de los 80, revolucionó el diagnóstico del cáncer de próstata, y este antígeno ha llegado a consolidarse como uno de los principales marcadores séricos tumorales en la medicina moderna.

El antígeno prostático específico es una glicoproteína que consta de 240 aminoácidos. Se trata de una serina-proteasa secretada por la próstata hacia el semen donde causa la lisis del coágulo seminal. Su función en el suero es menos conocida. El PSA en la sangre se encuentra en tres formas: PSA libre, PSA/alfa-1-antiquimotripsina y PSA/beta1-antiquimotripsina (Higashihara E, 1996). Junto al tacto rectal, el PSA se ha convertido en una herramienta muy utilizada para identificar a los hombres con cáncer de próstata. Los niveles elevados de PSA en hombres con cáncer de próstata son debidos a la producción de PSA en el interior del tejido canceroso produciéndose una disrupción entre las barreras del lumen glandular y los capilares, liberándose el PSA al suero. Diferentes estudios han estimado que las elevaciones de PSA pueden preceder a la enfermedad clínica en 5 a 10 años (Ghann PH, 1995). El uso rutinario del PSA como herramienta de diagnóstico y detección se ha traducido en un aumento sustancial de la incidencia del cáncer de próstata en todo el mundo. Aunque el PSA permite la detección temprana del cáncer de próstata, los críticos afirman que estos números representan el sobrediagnóstico y sobretratamiento de la enfermedad indolente o clínicamente no significativa. Tradicionalmente, el punto de corte para considerar el nivel de PSA como anormal ha sido 4,0 ng /ml (Crawford ED, 1996; Wolf AM, 2010).

La sensibilidad de este punto de corte es del 21% para la detección de cualquier tipo de cáncer de próstata y del 51% para la detección de cánceres de alto grado (Gleason  $\geq$  8). Utilizando un punto de corte de 3,0 ng/ml la sensibilidad aumenta a 32% y 68%, respectivamente. La especificidad es del 91% para un punto de corte de 4,0 ng/mL y del 85% para un punto de corte de 3,0 ng/mL. El valor predictivo positivo para un nivel de PSA de 4,0 ng/ml es del 30%, para los niveles de PSA entre 4,0 y 10,0 ng/ml es de entre 25% al 64% (Catalona WJ, 1994). Diversos factores, tales como la hiperplasia benigna de próstata, la realización de un tacto rectal, el ejercicio físico, la eyaculación o la infección urinaria, pueden afectar los niveles de PSA, que también se relacionan con el volumen de la próstata y la edad del paciente.

La ecografía transrectal (ETR) es la técnica de imagen más utilizada para evaluar el cáncer de próstata. Además de su papel en el diagnóstico de cáncer de próstata, también permite la estimación del tamaño prostático, guiar biopsias con aguja y proporciona información sobre el estadiaje local de la enfermedad. La ETR es descrita por primera vez por Wantabey, en 1968. La imagen de un carcinoma de próstata puede ser diversa ya que puede comprender tanto a zonas hipoecoicas como isoecoicas. La mayoría de las lesiones hipoecoicas que se encuentran no son cáncer y el 50% de los cánceres no palpables menores de 1 cm de diámetro máximo no son visualizados por medio de dicha prueba. Si bien, la probabilidad de que las áreas hipoecoicas contengan cáncer es más del doble que la de las áreas isoecoicas. La ETR no se utiliza como una herramienta de diagnóstico primario sino en combinación con la biopsia de próstata para confirmar el diagnóstico de cáncer de próstata en aquellos pacientes con PSA elevado o lesiones sospechosas en el tacto rectal.

La biopsia de próstata ecoguiada con agujas de 18G constituye el método estándar para obtener material prostático para el análisis histopatológico de confirmación de cáncer de próstata. La realización de biopsias dirigidas hacia lesiones visibles puede ser utilizada en casos de la existencia de nódulos palpables en combinación con cifras elevadas de PSA (>10 ng/ml). Para todos aquellos pacientes sin nódulo palpable es recomendado un muestreo más

extenso. Las biopsias sextantes, descritas por Hodge y cols. han sido utilizadas en esta situación. Este abordaje fue reemplazado por el esquema propuesto por Stamey y cols. con el fin de optimizar el porcentaje de detección de cáncer de próstata. Los cilindros obtenidos mediante esta variante incluyen biopsias de la zona periférica posterolateral, donde se localiza más frecuentemente el cáncer de próstata. Numerosos estudios han examinado el porcentaje de detección a medida que se aumenta el número de cilindros en la primera biopsia. Todos han mostrado un porcentaje mayor de detección en comparación con la técnica estándar de biopsia por sextantes descritas por Hodge. Del mismo modo, ha sido demostrado que la probabilidad de detectar cáncer de próstata y la precisión del grado patológico incrementa con el incremento del número de cilindros de tejido obtenidos. (De la Taille A, 2003). La técnica óptima de biopsia en términos del número de cilindros obtenidos está en controversia. La última actualización de las guías europeas de urología recomienda la obtención de más de 8 cilindros para próstatas comprendidas entre 30 - 40ml e indica, como norma general, que la obtención de 10 a 12 cilindros mediante la técnica sextante ampliada descrita por Stamey y cols. es la recomendada, sin existir un claro beneficio en la realización de más de 12 cilindros (Donovan J, 2003; . Eichler K, 2006; Shariat SF, 2008).

Las complicaciones graves tras la biopsia prostática son infrecuentes. Entre ellas, podemos encontrar: hematospermia (37,4%), hematuria > 24h (14,5%), rectorragia < 48h (2,2%), prostatitis (1%), fiebre > 38° (0,8%), epididimitis (0,7%), rectorragia > 48h (0,7%), retención urinaria (0,2%) u otras complicaciones que requieran hospitalización (0,3%) (www.nccn.org).

#### 4.5 Screening basado en el PSA.

##### 4.5.1 Recomendaciones de las guías clínicas americanas.

No existe un consenso entre las diferentes organizaciones de salud de Estados Unidos en las recomendaciones actuales para el screening del cáncer de próstata. La Sociedad Americana del Cáncer (ACS), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), United States Preventive Services Task Force

(USPSTF) y la Asociación Americana de Urología (AUA) difieren en cuanto a sus recomendaciones. Teniendo en cuenta las ventajas y desventajas y el balance beneficio/riesgo y ante la falta de datos definitivos sobre los resultados del screening, es particularmente importante que los pacientes estén debidamente informados para poder tomar una decisión (Chou R, 2011).

La AUA sugiere que debería realizarse un tacto rectal y un PSA basal a los 40 años de edad y que debería detenerse a los 75 años de edad, salvo si el paciente tiene una esperanza de vida superior a 10 años (Greene KL, 2009). La USPSTF publicó un informe sobre el screening para el cáncer de próstata, otorgándole un grado de recomendación D, es decir, "USPSTF llega a la conclusión de que no hay certeza ni moderada ni alta de que el screening tenga ningún beneficio neto". Estas recomendaciones se basan principalmente en el análisis de los resultados de l estudio de detección de cáncer de próstata, pulmón, colorrectal y ovario (PLCO) y del estudio randomizado europeo de screening para el cáncer de próstata (ERSPC) y su argumento radica en el hecho de que informaron resultados contradictorios.

El estudio PLCO no demostró ninguna reducción de la mortalidad por cáncer de próstata. El ERSPC encontró una reducción en las muertes por cáncer de próstata de aproximadamente 1 muerte por cada 1000 hombres seleccionados, pero USPSTF argumenta que este resultado fue fuertemente influenciado por los resultados de dos países; mientras que cinco de los siete países que informaron resultados no encontraron una reducción estadísticamente significativa. Además, el informe señala que la reducción de la mortalidad por cáncer de próstata después de 10 - 14 años es muy pequeña y hace hincapié en que todas las causas de mortalidad en el ensayo europeo fueron casi idénticas en los grupos de estudio (Moyer VA, 2012). USPSTF, además, argumenta que la alta probabilidad de falsos positivos del screening de PSA junto con su incapacidad para distinguir tumores indolentes de agresivos conducirá a un sobrediagnóstico y sobretratamiento de hasta un 50%. Las conclusiones de la USPSTF han sido criticadas desde la coordinación del estudio ERSPC, introduciendo una serie de deficiencias en el informe de la

USPSTF (Schroder FH, 2011;365). Así, el estudio PLCO tuvo una tasa de contaminación excesiva en el grupo control ya que más del 40% de los sujetos se habían realizado un PSA antes de la aleatorización. El USPSTF tampoco tuvo en cuenta los datos del estudio de Goteborg, que mostró que la NNT es susceptible de mejorar tras 14 años de seguimiento. Además, no consideraron la fuerte evidencia de que el uso simultáneo del PSA junto con el tacto rectal y la ETR tienen una mayor sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos en la detección de cáncer de próstata localizado en comparación con PSA únicamente. Schroder sugirió también que el sobretratamiento podía resolverse ofreciendo a los hombres con cáncer de próstata de bajo riesgo la modalidad de vigilancia activa.

#### 4.5.2 Recomendaciones de las guías clínicas europeas e internacionales.

La Asociación Europea de Urología (EAU), El Servicio Nacional de Salud de Reino Unido (NHS), el Comité Nacional de Salud de Nueva Zelanda (NHC) y la Asociación de Urología japonesa (JUA) difieren en el papel del PSA y tacto rectal para la detección del cáncer de próstata.

La EAU publicó en 2009 un documento posicionándose en contra del screening masivo debido a un riesgo significativo de sobretratamiento (Abrahamsson P, 2009). El NHS y el NHC presentan una declaración similar a la de la EAU en la que consideran que no hay suficiente evidencia para recomendar el screening. En contraste, la JUA hace una recomendación firme a favor y sugiere que los hombres deben realizarse un PSA con o sin tacto rectal a partir de los 50 años de edad y aquellos con antecedentes familiares a los 40 años de edad. El principal resumen de los diferentes hallazgos publicados en la literatura acerca del screening en el cáncer de próstata están recogidos en una revisión Cochrane publicada en 2013 (Ilic D, 2013). Sus conclusiones son las siguientes: i) el screening se asoció con un aumento del diagnóstico de cáncer de próstata, ii) el screening se asoció con el diagnóstico de enfermedad más localizada y iii) el screening no se asoció con ningún beneficio de supervivencia global ni cáncer específica.

Actualmente, las principales recomendaciones para el screening y detección temprana son: i) ofrecer una estrategia basada en la individualización del riesgo a hombres bien informados y con buen estado general y una expectativa de vida de 10 - 15 años (LE3, GRB); ii) realizar un PSA a pacientes de alto riesgo de desarrollar cáncer de próstata, tales como: hombres con 50 años de edad, hombres con 45 años de edad con historia familiar de cáncer de próstata, afroamericanos, hombres de 40 años con nivel de PSA > 1 ng/ml y hombres de 60 años con nivel de PSA > 2 ng/ml (LE2b GRA); iii) una estrategia adaptada al riesgo debe ser considerada mediante la determinación de un PSA basal y posteriormente cada 2 años si existe riesgo o cada 8 años si no existe (LE3 GRC); y iv) la edad a la cual la detección temprana debe cesarse depende de las esperanza de vida y del estado general; así, hombres con una esperanza de vida menor a 15 años no se benefician de la detección precoz (LE3 GRA) (Heidenreich A, 2014).

#### 4.6 Estadificación, gradación y clasificación del riesgo.

4.6.1. Estadificación clínica y patológica: sistema TNM (tumor-nodo-metastases) del American Joint Committee on Cancer (AJCC, 2010) y la International Union Against Cancer (UICC). ([www.cancerstaging.org](http://www.cancerstaging.org); [www.uicc.org](http://www.uicc.org)).

El sistema de estadificación estándar para el cáncer de próstata diagnosticado es el AJCC/UICC. Este sistema incorpora la extensión anatómica de la enfermedad, incluyendo el tumor primario (T), los ganglios linfáticos regionales (N) y las metástasis a distancia (M). La actualización de 2010 de este sistema incorpora los niveles de PSA y la puntuación Gleason para dividir a los pacientes en categorías pronósticas.

El sistema de estadiaje TNM fue propuesto y publicado en 1978 por el AJCC y la UICC y es uno de los sistemas de estadificación clínica y patológica más importantes. Dicha clasificación sólo se aplica a los adenocarcinomas prostáticos y debe existir confirmación histológica de la enfermedad.

Los procedimientos para valorar la Clasificación TNM son:

Categoría T: Exploración física, técnicas de imagen, endoscopia, biopsia y test bioquímicos.

Categoría N: Exploración física y técnicas de imagen.

Categoría M: Exploración física, técnicas de imagen, estudios esqueléticos y test bioquímicos.

Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios de la pelvis menor que, fundamentalmente, son los ganglios de la región iliopélvica, localizados por debajo de la bifurcación de las arterias ilíacas primitivas. La lateralidad no afecta a las categorías N.

#### Estadio clínico

#### **T: Tumor primario**

**TX:** No se puede evaluar el tumor primario.

**T0:** No hay evidencia de cáncer en la próstata.

**T1:** Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen.

**T1a:** El tumor se encuentra en hasta el 5% del tejido prostático resecado en la cirugía.

**T1b:** El tumor se encuentra en más del 5% del tejido prostático resecado en la cirugía.

**T1c:** Tumor identificado mediante punción biopsica (a causa de elevación de PSA)

**T2:** Tumor limitado a la próstata.

**T2a:** El tumor abarca la mitad de un lóbulo o menos.

**T2b:** El tumor abarca más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos.

**T2c:** El tumor abarca ambos lóbulos prostáticos.

**T3:** Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática.

**T3a:** Extensión extracapsular unilateral o bilateral.

**T3b:** Tumor que invade la/s vesícula/s seminal/es.

**T4:** Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica.

**N: Afectación ganglionar**

**NX:** No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales

**N0:** No se demuestran metástasis ganglionares regionales

**N1:** Metástasis en ganglios linfáticos regionales

**M: Afectación metastásica**

**MX:** No se puede evaluar la metástasis a distancia.

**M0:** No hay metástasis a distancia.

**M1:** Hay metástasis a distancia.

**M1a:** El cáncer invadió los ganglios linfáticos no regionales o distantes.

**M1b:** El cáncer invadió el o los huesos en diferentes localizaciones.

**M1c:** El cáncer se diseminó a otra parte del cuerpo, con o sin diseminación al hueso.

Estadio patológico

**pT2** Tumor Organoconfinado.

**pT2a** Unilateral,  $\leq 50\%$  de un lóbulo.

**pT2b** Unilateral,  $> 50\%$  de un lóbulo, pero no ambos.

**pT2c** Afecta ambos lóbulos.

**pT3** Extensión extraprostática.

**pT3a** Extensión extraprostática o invasión microscópica de cuello vesical.

**pT3b** Invasión vesículas seminales.

**pT4** Invasión de recto, músculo elevador del ano, y/o pelvis.

**pNX** Ganglios regionales no pueden ser evaluados.

**pN0** No existe afectación de ganglios regionales.

**pN1** Metástasis en ganglio/s regional/es.

Grupos pronósticos de cáncer de próstata basados en la clasificación AJCC 2010

Estadio	T	N	M	PSA	Gleason
I	T1a-c	N0	M0	<10	< 6
	T2a	N0	M0	< 10	< 6
	T1-2a	N0	M0	x	x
IIA	T1a-c	N0	M0	< 20	7
	T1a-c	N0	M0	> 10 < 20	< 6
	T2a	N0	M0	> 10 < 20	< 6
	T2a	N0	M0	< 20	7
	T2b	N0	M0	< 20	< 7
	T2b	N0	M0	x	x
IIB	T2c	N0	M0	Cualquiera	Cualquiera
	T1-2	N0	M0	> 20	Cualquiera
	T1-2	N0	M0	Cualquiera	> 8
III	T3a-b	N0	M0	Cualquiera	Cualquiera
IV	T4	N0	M0	Cualquiera	Cualquiera
	Cualquier T	N1	M0	Cualquiera	Cualquiera
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquiera	Cualquiera

#### 4.6.2. Grado histopatológico.

El sistema Gleason es el método más utilizado para analizar el grado histológico de diferenciación. Fue propuesto por el Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG) a partir del análisis de las características histomorfológicas de 4000 muestras entre 1960 y 1975 (Donald Gleason 1966). En este sistema, la clasificación se basa en el grado de diferenciación glandular y en el patrón de crecimiento tumoral. Sus patrones varían desde bien diferenciado (grado 1) hasta indiferenciado (grado 5). Debido a que la mayoría de carcinomas prostáticos contiene más de un patrón

histológico, este sistema tiene en cuenta la heterogeneidad de las diferentes áreas del tumor y atribuye un grado en base a la suma de puntuación de los dos patrones. La forma de seleccionar los mismos ha ido evolucionando a lo largo del tiempo, en base a las diferentes evidencias científicas. Siendo utilizado desde 1966, se modificó ligeramente en 1974 introduciendo en el patrón 3 la arquitectura cribiforme y papilar, y en el patrón 4 la arquitectura de glándulas coalescentes. En 1977 se redefinió una arquitectura cribiforme distinta para el patrón 4 y se precisó la morfología de comedocarcinoma para el patrón 5.

Con objeto de considerar los posibles cambios necesarios en el sistema de gradación de Gleason, durante el año 2005, se celebra la Conferencia de Consenso de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) (Epstein JI, 2005). Según estas directrices, la gradación de Gleason se debe efectuar inicialmente a pequeños aumentos (4X,10X) en los que se determina la relación glándula-estroma para la valoración arquitectural y posteriormente utilizar aumentos mayores (25X, 40X) para establecer los detalles citológicos y glandulares y poder distinguir entre patrones 3 y 4 o corroborar los focos de necrosis. Tras ello, en la última década, se han introducido algunas novedades, determinadas por los siguientes hechos: 1) el abordaje actual de la biopsia prostática mapea el tejido prostático obteniendo finos y numerosos cilindros, 2) la descripción de nuevas variantes morfológicas del adenocarcinoma acinar: glomeruloide, espumoso, pseudohiperplásico, atrófico y que no estaban catalogados dentro de los sistema de gradación iniciales, 3) la introducción de la inmunohistoquímica con marcadores de células basales (CKbasal 34bE12, p63) y uso de la Alfa-metilacil-CoA racemasa (AMACR), para marcar las células neoplásicas, permitió filiar pequeñas lesiones, anteriormente catalogadas como Gleason 1+1 o 1+2, como adenosis/HAA, o bien algunos patrones cribiformes de PIN de alto grado, como adenocarcinomas con patrón 4, ante la ausencia de marcadores basales y la positividad para AMACR. 4) la construcción del score Gleason quedó establecida como el sumatorio del patrón más frecuente (primario) y el peor o de mayor puntuación (secundario o

terciario si lo hubiera) en la biopsia y los dos predominantes (primario y secundario) en la pieza quirúrgica (Montironi R, 2010).

<b>Sistema original de Gleason</b>	<b>Modificaciones sistema Gleason ISUP 2005</b>
El diagnóstico del score Gleason menor a 4 es posible en tejido biópsico	No informar de un score Gleason inferior a 4 en la biopsia prostática
El patrón cribiforme, parcial o amplio, es considerado como patrón 3	La mayoría de los patrones cribiformes son considerados patrón 4
El mismo score se utiliza para el tejido biópsico y el de pieza quirúrgica	Diferentes score Gleason serán utilizados para evaluar el tejido biópsico y el de pieza quirúrgica
Pequeños porcentajes (<5%) de tumor de alto grado en tejido biópsico son excluidos en la construcción del score Gleason	Cualquier proporción de tumor de alto grado debe ser incluido en el score del tejido biópsico
La gradación de los tumores del tejido biópsico es construida a partir del patrón primario y secundario	Respecto al patrón terciario en tejido biópsico, debe registrarse en el informe el patrón primario y el de mayor grado
El score Gleason de la pieza quirúrgica es asignado basado en el patrón primario y secundario	En la pieza quirúrgica, debe construirse el score Gleason mediante el patrón primario y secundario con un comentario acerca del terciario
El score global o individualizado puede ser utilizado para evaluar los cilindros biópsicos	Si los diferentes cilindros biópsicos muestran diferentes grados, un score individualizado debe ser asignado
Se asignará el grado más frecuente aun cuando existe un mayor grado proporcionalmente menos frecuente	Si existen diferentes nódulos tumorales en la pieza quirúrgica con diferentes grados, un score Gleason debe ser asignado a cada nódulo dominante

Las principales recomendaciones en el análisis histopatológico del tejido biopsico, de pieza quirúrgica y de algunas variantes histológicas establecidos tras la ISUP 2005, con su modificación posterior en la reciente ISUP 2014 (Epstein JI, 2015), serán abordados con mayor detalle en posteriores apartados.

#### 4.6.3. Clasificación según el riesgo.

Los hombres diagnosticados de cáncer de próstata en estadíos clínicos localizados o localmente avanzados pueden encuadrarse en subgrupos pronósticos, en función de determinados factores de riesgo clínico-patológicos, como niveles de PSA pretratamiento, estadiaje clínico y score Gleason de la biopsia prostática. Existen diferentes clasificaciones de riesgo recogidas en las principales guías de práctica clínica, tales como EAU, AUA y la NCCN. De todas las clasificaciones, la más universalmente utilizada por la comunidad urológica es la clasificación de D'Amico (D'Amico AV, 2002), estratificando tres grupos de riesgo:

Bajo riesgo:  $\leq$  T2a y Gleason  $\leq$  6 y PSA  $\leq$  10 ng/ml.

Riesgo intermedio: cT2b o Gleason 7 o PSA  $>10$  y  $< 20$  ng/ml.

Alto riesgo:  $\geq$  T2c o PSA  $\geq 20$  ng/ml o Gleason  $\geq 8$ .

4.7 Recomendaciones actuales del club de patología urológica de la SEAP para el análisis histopatológico en el cáncer de próstata (Hierro I, 2015).

#### 4.7.1 Estudio de la biopsia prostática.

En las últimas décadas se han producido importantes cambios tanto en la evaluación diagnóstica de hombres con sospecha de cáncer de próstata como en su manejo tras el diagnóstico. Ello ha modificado el papel del patólogo pasando de ser un mero “diagnosticador” a ser un “determinador de terapia” y “predicador de evolución” puesto que el examen histopatológico de la biopsia de próstata constituye la base del diagnóstico y tanto el score Gleason como la extensión de la enfermedad son considerados como importantes determinantes de la estratificación del riesgo y de las modalidades de tratamiento (Horwich A, 2013).

Por tanto, la información histopatológica que ofrezca la biopsia va a ser utilizada por el urólogo para establecer, no sólo el diagnóstico de confirmación ante el paciente, sino una actitud terapéutica de mayor o menor agresividad. Por ello, es de vital importancia que la misma contenga una serie de elementos esenciales, recogidos en la siguiente tabla (Fine SW, 2012; Van der Kwast T, 2013).

<b>Elementos de información en biopsia de aguja fina en paciente con cáncer de próstata</b>
Gradación de Gleason: patrones presentes y score Número de cilindros positivos / Número total de cilindros Cuantificación del tumor o extensión (porcentaje y/o medida lineal en mm) Datos para estadificación (afectación extraprostática/infiltración de vesículas seminales) Infiltración perineural o invasión linfovascular Lesiones precursoras de riesgo: PIN, Carcinoma intraductal, ASAP Cualquier otro hallazgo del parénquima prostático

Independientemente de las recientes modificaciones, la evidencia acumulada de más de 40 años de aplicación ha demostrado que el score Gleason de la biopsia es un predictor importante de los resultados patológicos en la pieza de prostatectomía radical, así como uno de los predictores clave de los resultados clínicos tras tratamiento (Billis A, 2008).

La fiabilidad de la gradación Gleason puede estar influenciada por: 1) la experiencia del patólogo. La concordancia interobservador es más alta cuando las muestras son valoradas por uropatólogos, 2) tamaño de la muestra analizada. El nº de cilindros, su tamaño y/o su fragmentación y porcentaje de afectación puede dificultar la determinación del score gleason, 3) tratamientos previos a la biopsia. La terapia hormonal produce cambios en las glándulas del cáncer de próstata que, si se desconocen, pueden determinar un aumento en la gradación, 4) ausencia de criterios uniformes en la aplicación práctica de los patrones de Gleason, recomendados en el consenso ISUP 2005,

especialmente respecto a glándulas pequeñas mal formadas y glándulas cribiformes.

Al iniciar el estudio microscópico de las biopsias debemos verificar el número de cilindros y sus longitudes en las secciones de hematoxilina-eosina (H-E). Idealmente, y siempre que sea posible y/o se reciban por separado y/o identificados, cada cilindro y/o zona de la biopsia debe informarse por separado, recogiendo en el informe específicamente su ubicación y si el sitio de la biopsia fue dirigido por una técnica de imagen (Moore CM, 2013). Si se reciben todos los cilindros juntos, algunos autores recomiendan, que además de informar del score Gleason global, se tenga en cuenta los componentes del grado y su extensión en todos los cilindros, ya que algunas publicaciones han demostrado que el porcentaje de un patrón de alto grado es más informativo que el score global (Reese AC, 2012).

En cuanto a la asignación de patrones gleason tras el análisis histopatológico, se recomienda diferenciar tres patrones: i) patrón 3: se corresponde con glándulas individuales bien formadas, ii) patrón 4: se corresponde con glándulas mal formadas o fusionadas y glándulas cribiformes de cualquier tamaño (salvo casos muy excepcionales de glándulas cribiformes de tamaño similar a las benignas y contorno liso que serían patrón 3) y iii) patrón 5: se corresponde con células individuales, sábanas sólidas y/o comedonecrosis.

Una vez determinados los patrones presentes en el tejido biopsico, se procede a la construcción del score gleason según la Clasificación modificada en el Consenso de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) 2005, recogidos en la siguiente tabla:

<b>Análisis Histopatológico de Patrones</b>	<b>Recomendación Score Gleason</b>
En caso de que sólo exista un patrón	Doblar el patrón
Si existe abundante patrón alto con bajo porcentaje (5%) de patrón bajo	Ignorar el bajo grado
Si existe abundante patrón 3 con cualquier porcentaje de patrón 4 y/o 5	Incluir el grado más alto
Si existen focos pequeños de patrón 4 y patrón 3 mayor al 5%	Incluir el patrón bajo
Tres patrones presentes	Asignar el más común y el más alto grado
Si existen múltiples cilindros con diferentes patrones	Asignar score gleason para cada cilindro si es posible

Recientemente, a finales de 2014, se ha celebrado en Chicago una nueva reunión de la ISUP, ISUP 2014, donde los expertos han propuesto adoptar un conjunto de grupos en función de los grados de Gleason, de forma que reflejen con mayor precisión el pronóstico del paciente: Gleason  $\leq 6$  (grupo de grado pronóstico I); Gleason 3 + 4 = 7 (grupo de grado pronóstico II); Gleason 4 + 3 = 7 (grupo de grado pronóstico III); Gleason 4 + 4 = 8 (grupo pronóstico grado IV), y Gleason 9-10 (grupo pronóstico grado V) y que serán próximamente incorporados a la nueva publicación de la OMS.

#### 4.7.2 Estudio de la pieza quirúrgica.

Los siguientes parámetros deben ser incluidos en el informe de la pieza de prostatectomía radical:

- a) Tipo histológico.
- b) Gradación o score Gleason: patrón primario + patrón secundario (comentar la presencia de un patrón terciario si es de mayor grado que los otros dos).
- c) Volumen tumoral: % de afectación de la glándula y/o tamaño del tumor ó nódulo dominante si (diámetro máximo +/- dimensión/es adicional/es).

- d) Extensión extra-prostática: informar de la localización y extensión (focal vs no focal o establecida).
- e) Invasión de vesículas seminales: se requiere infiltración de la pared muscular. Si presente indicar: Dcha / Izda / bilateral
- f) Márgenes quirúrgicos. Negativos/ positivos; Localización; Uni o multifocalidad y especificar si son intra o extraprostáticos.
- g) Invasión linfo-vascular: presencia / no identificada.
- h) Invasión perineural: presencia / no identificada (opcional).
- i) En su caso: efecto del tratamiento en el carcinoma.
- j) Ganglios linfáticos regionales: nº positivos/nº total. Dimensión del mayor nódulo metastásico.
- k) Estadificación patológica (pTNM).
- l) Hallazgos adicionales.

En cuanto a la construcción del score Gleason en la pieza quirúrgica, se obtiene sumando el patrón primario y el secundario, es decir el primero y el segundo más predominante (en volumen). Si sólo un patrón está presente o es mayor del 95%, este se duplica para obtener el score. Tanto el patrón primario y el secundario deben informarse, además del score total, siendo las fórmulas más recomendadas y usadas: score Gleason 7 (4 + 3) o score Gleason 4+3=7, donde el patrón primario ó más predominante va el primero. Una puntuación global se informa cuando hay múltiples tumores o multifocalidad, pero si existe un foco tumoral claramente separado con una puntuación de Gleason superior, también debe ser mencionado. Cuando se identifica más de un tumor claramente separados, con score Gleason diferentes, las puntuaciones de score Gleason de los tumores individuales se deben dar por separado, o, al menos, la puntuación del score Gleason de la lesión más significativa debe ser registrada. Un patrón terciario de Gleason 4 o 5, en particular si excede del 5% del volumen del cáncer, es un indicador de pronóstico desfavorable. La presencia de un patrón terciario de alto grado y su proporción aproximada del volumen del cáncer también debe informarse, además del score global, por su relevancia pronóstica (Sevoll E, 2012).

#### 4.7.3 Estudio específico de los tipos y subtipos histológicos.

a) Adenocarcinoma acinar: es el más frecuente (90-95%). Si no se especifica nada, se sobreentiende que el cáncer de próstata es un adenocarcinoma acinar.

Variantes de adenocarcinoma acinar:

a.1) Células espumosas (xantomatosas): son células con citoplasma xantomatoso y frecuentes secreciones luminales. Son típicamente score Gleason 3+3=6, aunque es posible encontrar grados más altos.

a.2) Atrófica: Representa un patrón infiltrativo con aspecto atrófico con pérdida de marcadores basales. El score Gleason suele ser frecuentemente 6, pero puede ser 7.

a.3) Seudohiperplásica: Representado por glándulas grandes, papilas y frecuentemente secreciones y cristaloides. El score Gleason es 3+3=6, habitualmente.

a.4) Células en anillo de sello: Es una entidad rara, con mal pronóstico y habitualmente score Gleason 8 o superior.

a.5) Otras variantes: linfopitelioma (de alto grado y mal pronóstico), oncocítica (muy raro, no existen recomendaciones de gradación), microquística (suele ser de bajo grado).

b) Carcinoma ductal (0.5-1%): Puede presentarse sólo o en combinación con el acinar. Muestra generalmente un patrón papilar o cribiforme aunque a veces puede manifestarse como un patrón sólido. Es importante distinguirlo del PIN de alto grado. Ambos pueden tener un patrón parcheado de pérdida de células basales, aunque si el área es extensa generalmente se excluye el diagnóstico de PIN. Otras características para el diagnóstico diferencial son: presencia de auténticas papilas y no sólo micropapilas, pleomorfismo/mitosis (más frecuentes en el ductal) y sobre todo la presencia de amplia comedonecrosis (ausente en PIN). El comportamiento del adenocarcinoma ductal suele ser análogo al adenocarcinoma acinar Gleason 4+4= 8.

c) Carcinoma intraductal (2,5-3%): Similar al anterior pero preservando las células basales, debe también distinguirse del PIN. Casi siempre se encuentra

junto a un adenocarcinoma de alto grado (patrones 4 y 5), pero independientemente de ello, por si mismo supone un factor de mal pronóstico.

d) Carcinoma mucinoso/coloide. Debemos excluir origen extraprostático. Es difícil de gradar, si muestra células sueltas o en hilera flotando en mucina no existe un consenso establecido para su gradación. En caso de observar glándulas cribiformes flotando en mucina se recomienda gradar como patrón 4. En la ISUP 2014, se recomienda asignar el patrón según la morfología glandular, independientemente del material mucinoso.

e) Carcinoma de células pequeñas y tumores neuroendocrinos: en este caso, los criterios diagnósticos son igual que en tumores neuroendocrinos de origen pulmonar. El principal diagnóstico diferencial es el patrón 5. Si es mixto, se recomienda establecer el porcentaje de los componentes acinar y microcítico y dar el Gleason del componente acinar.

f) Carcinoma urotelial: Es muy raro que sea primario de próstata por lo que hay que descartar en primer lugar infiltración de un tumor vesical (pT4) o uretra. Los criterios de diagnóstico y gradación son idénticos a vejiga, se recomienda no usar Gleason.

g) Otros: Carcinoma sarcomatoide, Carcinoma adenoide quístico, Carcinoma con diferenciación escamosa/epidermoide, basaloide, Tumores del estroma prostático, Adenocarcinoma de vesícula seminal.....Se recomienda no gradar con Gleason.

## **5. Manejo del paciente diagnosticado de cáncer de próstata localizado.**

### **5.1 La toma de decisiones compartidas.**

La toma de decisiones en el tratamiento del cáncer de próstata es un proceso difícil y complejo en el que, tanto el especialista como el paciente, deben llegar a comprender diversos y heterogéneos aspectos clínicos y patobiológicos de la

enfermedad, y en el que determinados factores personales de cada individuo pueden ser muy diferentes y condicionar la decisión final.

Para permitir que el paciente adquiriera un papel activo en la toma de decisión clínica se requiere una estrecha colaboración entre el especialista y el paciente. El proceso de toma de decisiones compartidas pretende tener en cuenta los valores y preferencias del paciente junto con la mejor evidencia científica disponible. La declaración de Salzburgo en la toma de decisiones compartidas insta a los profesionales a: 1) reconocer que tienen imperativo ético de compartir decisiones importantes con los pacientes, 2) estimular un flujo bidireccional de información y animar a los pacientes a hacer preguntas, explicar sus circunstancias y expresar sus preferencias, 3) proporcionar información precisa sobre las opciones, los beneficios y los daños de los tratamientos de acuerdo con las mejores evidencias y prácticas, 4) informar en función de las necesidades de los pacientes y permitirles tiempo suficiente para considerar sus opciones, 5) reconocer que la mayoría de las decisiones no tienen que ser tomadas de inmediato y dar a los pacientes y sus familias los recursos necesarios para ayudarles a alcanzar la decisión final.

La toma de decisiones compartidas en la gestión del cáncer de próstata ha demostrado que se asocia con un aumento de la satisfacción del paciente (Fischer M, 2006; Denis L, 2012) y conduce a tasas inferiores de arrepentimientos (Davison BJ, 2007).

Entre los diversos factores que influyen en esta toma de decisiones compartidas destacamos:

#### 5.1.1 Niveles de evidencia.

Uno de los principales pilares sobre los que basar esta decisión es informar de los resultados de estudios comparativos. Hasta la fecha, dos ensayos controlados aleatorios publicados comparan la prostatectomía radical con la actitud expectante (SPCG-4) y la prostatectomía radical con la observación (PIVOT). El estudio SPCG-4 muestra que la prostatectomía radical puede

reducir la mortalidad por cáncer de próstata (Bill-Axelson A, 2011). Sin embargo, el análisis inicial del PIVOT cuestiona el papel de la prostatectomía radical, sobre todo en la enfermedad de bajo riesgo. El estudio SPCG-4 ha demostrado una reducción absoluta del 6,1% en la mortalidad por cáncer de próstata en el grupo de prostatectomía a los 15 años de seguimiento, sin embargo muchos de los pacientes incluidos en este estudio no habían sido diagnosticados mediante cribado de PSA y, por tanto, podrían no reflejar el marco de nuestra práctica clínica actual. Esta reducción de la mortalidad reflejada por el SPCG-4 se limita a los hombres menores de 65 años. PIVOT no mostró una diferencia significativa en la mortalidad del cáncer de próstata entre la prostatectomía radical y la observación tras un seguimiento de 10 años. En el análisis por subgrupos, la mortalidad global fue reducida en los pacientes con un nivel de PSA >10 ng/ml, lo que sugiere que los pacientes con enfermedad de intermedio/alto riesgo podrían beneficiarse del tratamiento radical. Con la falta de evidencia de que el tratamiento puede ofrecer una mejor supervivencia a largo plazo, las decisiones deben realizarse de forma individual y teniendo en cuenta muchos factores que pueden influir en la decisión.

#### 5.1.2 Edad y comorbilidades.

Una esperanza de vida mayor a 10 años es el punto de referencia más citado en los documentos de consenso antes de considerar la terapia radical en el cáncer de próstata localizado. Como la esperanza de vida es fundamental para la toma de decisiones, la exactitud en su predicción es obviamente primordial (Jeldres C, 2009). Por tanto, es lógico que las herramientas que incluyen tablas de vida, índices de comorbilidad y modelos estadísticos para ayudar al clínico en la predicción de la esperanza de vida, deban ser consideradas en la práctica clínica. Una tabla de vida muestra las probabilidades de un miembro de una población en particular a vivir o morir a una edad determinada, y a partir de esto se deriva la esperanza de vida restante para las personas de diferentes edades. La esperanza de vida, derivada de estas tablas, se ha determinado en los hombres sometidos a prostatectomía radical en comparación con la supervivencia real a 10 años tras el tratamiento (corregido por la mortalidad por cáncer de próstata). Se ha observado que las tablas de vida sobrestiman la

esperanza de vida prevista a 10 años (Walz J, 2008). Por lo tanto, su uso rutinario puede conducir a un sobretratamiento en el cáncer de próstata. Estas tablas pueden realizar ajustes promedio según comorbilidades; por lo tanto, diferentes índices se han desarrollado para predecir la esperanza de vida basado en la co-morbilidad de la persona. Uno de tales es el índice de Charlson (Charlson ME, 1987). La sobreestimación de la esperanza de vida ha demostrado que es previsiblemente menor en los pacientes con puntuaciones de Charlson más altos, pero sigue siendo importante en los pacientes con bajo índice de Charlson. Índices de Charlson han sido utilizados en una gran cohorte de pacientes estadounidenses con cáncer de próstata no metastásico (Daskivich TJ, 2011). Con una mediana de 6 años de seguimiento y una mortalidad cáncer específica del 3%, los pacientes con Charlson de 0, 1, 2 y 3 tuvieron una mortalidad del 17%, 34%, 52% y 74%, respectivamente. Este estudio destaca el riesgo de sobretratamiento del cáncer de próstata de bajo e intermedio riesgo, en presencia de otras causas competitivas de muerte. Sin embargo, se necesitan más estudios para predecir la precisión de los índices de comorbilidad no sólo en la predicción de la esperanza de vida, sino en el cáncer de próstata.

En vista de las inexactitudes en las predicciones de la esperanza de vida, varios nomogramas estadísticos se han implementado para predecir la esperanza de vida en los pacientes en tratamiento por cáncer de próstata localizado. De éstos, el nomograma desarrollado por Walz (Walz J, 2007) es tal vez el más simple, utilizando la edad del paciente y la puntuación del índice de Charlson. Futuros estudios son necesarios para validar nomogramas acerca de la predicción de la esperanza de vida antes de ser aceptados para su uso en la práctica clínica habitual. Por tanto, y en espera de ello, además de adoptar desde un punto de vista académico si un paciente debe recibir terapia radical o no para la enfermedad localizada, la edad del paciente y sus comorbilidades, deben ser tenidas en cuenta a la hora de planificar el tratamiento.

### 5.1.3 Efectos secundarios de los tratamientos

La morbilidad secundaria al tratamiento radical para el cáncer de próstata está bien documentada y constituye un factor importante en el proceso de toma de decisiones de tratamiento. El efecto secundario más influyente es la disfunción urinaria, seguido de cerca por las alteraciones intestinales intestino y la disfunción sexual. Los pacientes más jóvenes atribuyen más importancia a la preservación de la función sexual que los hombres de mayor edad (Crawford ED, 1997). Los hombres que consideran la prostatectomía radical como una opción factible de tratamiento, son menos propensos a estar preocupados por los efectos secundarios frente a aquellos que eligen otras opciones no quirúrgicas. (Anandadas CN, 2001; Zeliadt SB, 2008).

Los pacientes con tumores más agresivos son menos propensos a considerar y preocuparse por los efectos secundarios. El papel de cónyuge del paciente en la toma de decisión parece estar menos influenciado por los efectos secundarios de los tratamientos. En un estudio, sólo el 6% de los cónyuges de los pacientes afectos con enfermedad localizada identificó a los efectos secundarios como el factor más importante en la toma de decisiones, aunque el 55% expresó que es un aspecto importante. (Srirangam SJ, 2003).

### 5.2 Recomendaciones terapéuticas según grupos de riesgo.

El manejo inicial del cáncer de próstata localizado debe tener en cuenta, además de lo explicado en los epígrafes anteriores: i) la prolongada historia natural del tumor prostático y ii) el riesgo de progresión de determinados subgrupos a progresar a enfermedad avanzada.

La evaluación clínica del riesgo, a diferencia de la estadificación, proporciona la información para la constitución de grupos de riesgo sobre los que sustentar las decisiones clínicas según la evidencia disponible. Esta evaluación inicial del riesgo, sustentada en tres pilares, PSA, score Gleason y estadiaje clínico, puede infra o sobreestimar la extensión o agresividad de la enfermedad. Los principales factores de estas infra/sobreestimaciones se deben a la variabilidad en las interpretaciones del tacto rectal (método más empleado en la

estadificación de práctica clínica habitual), en la variabilidad en la asignación del grado de Gleason y en los errores de muestreo de la biopsia prostática aleatorizada. (Gallina A, 2008; Caster JM, 2015). Todo ello, hace que exista una heterogeneidad, mayor o menor dependiendo de la precisión de nuestras actuaciones, dentro de cada categoría de riesgo, que se asume en la planificación del manejo del cáncer de próstata.

En este sentido, nuevas herramientas ómicas, en desarrollo e implementación, sustentadas en el análisis de la biología molecular del tumor y/o biopsias líquidas, junto con el advenimiento de nuevas tecnologías de imagen, que mejoren el muestreo tumoral biopsico, podrán en un futuro mejorar la actual estratificación pretratamiento de esta enfermedad.

A continuación se exponen las recomendaciones de tratamiento recogidas en la guía NCCN (<http://www.nccn.org/>) según grupos de riesgo. Se ha categorizado las recomendaciones según esta guía por establecer un mayor abanico en los grupos de riesgo que los proporcionados por la clasificación de D'Amico.

1. Enfermedad localizada de muy bajo riesgo (T1c, PSA  $\leq$  10 ng/ml, Gleason  $\leq$  6, menos de 3 cilindros afectados con menos del 50% de afectación cada uno, densidad PSA  $<$  0,15 ng/ml/gr). Las opciones de tratamiento contemplan: vigilancia activa, radioterapia externa / braquiterapia o prostatectomía radical. La vigilancia activa es preferiblemente recomendada en los pacientes con enfermedad de muy bajo riesgo y una esperanza de vida inferior a 20 años.

2. Enfermedad localizada de bajo riesgo (T1c-T2a, PSA  $\leq$  10 ng/ml, Gleason  $\leq$  6). Las opciones de tratamiento estándar para este grupo de riesgo contemplan: vigilancia activa, y en caso de objetivar progresión, tratamiento definitivo; radioterapia externa / braquiterapia y prostatectomía radical (abierta, laparoscópica o robótica). A día de hoy, no existen datos de ensayos aleatorizados sobre los que justificar una mayor evidencia en una u otra

modalidad de tratamiento. Existe un ensayo aleatorio en marcha, en espera de resultados definitivos (NCT01717677).

Técnicas "experimentales" como crioterapia, o HIFU (ultrasonidos de alta intensidad) han sido utilizadas en esta categoría de riesgo, sin embargo, carecen a día de hoy de suficiente evidencia para ser consideradas dentro de las opciones estándar de tratamiento.

3. Enfermedad localizada de riesgo intermedio (T2b, PSA > 10 < 20 ng/ml, Gleason 7). Las opciones de tratamiento estándar para este grupo contemplan: prostatectomía radical (abierta/laparoscópica/robótica) con linfadenectomía pélvica y la radioterapia externa / braquiterapia. Como consecuencia de una mayor probabilidad de recurrencia y/o enfermedad diseminada en algunos subgrupos de esta categoría de riesgo, la terapia de deprivación de andrógenos puede utilizarse en tratamiento combinado al radioterápico, generalmente durante un plazo de 6 meses.

La vigilancia activa no está indicada en este subgrupo de pacientes, a excepción de aquellos con una esperanza de vida limitada según edad y/o comorbilidades.

4. Enfermedad localizada de alto riesgo (T3a, PSA  $\geq$  20 Gleason  $\geq$  8). Las opciones de tratamiento estándar contemplan: prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica y radioterapia externa junto con terapia de deprivación androgénica, generalmente durante 2 o 3 años.

5. Enfermedad localmente avanzada o de muy alto riesgo (T3b-T4, patrón primario Gleason 5, 4 o más cilindros afectados de score Gleason 8-10). Las opciones de tratamiento para estos pacientes contemplan: prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica y radioterapia externa con terapia de deprivación androgénica, generalmente durante 2 o 3 años. Este grupo de pacientes debe ser monitorizado estrechamente tras el tratamiento, debido a su mayor riesgo de progresión.

## 6. Definición y significado de progresión tras prostatectomía radical.

La monitorización de los niveles de PSA tras los tratamientos con intención curativa (radioterapia / braquiterapia / prostatectomía radical) conduce a la identificación de los pacientes que experimentan recurrencia o progresión bioquímica antes, incluso, de que existan signos o síntomas de recidiva loco-regional o enfermedad metastásica.

Tras realizar la prostatectomía radical, el tejido prostático es extirpado en su totalidad y, por tanto, los niveles de PSA deben mantenerse indetectables en ausencia de recurrencia o progresión. Por tanto, la presencia de niveles de PSA tras cirugía radical es indicativo de tejido prostático residual, bien representado por recidiva loco-regional o enfermedad a distancia (Pound CR, 1999). Se define progresión bioquímica, tras prostatectomía radical, como la presencia de niveles de PSA sérico  $\geq 0,2$  ng/ml, en dos determinaciones consecutivas.

Múltiples factores han sido evaluados para tratar de predecir e identificar a pacientes con alto riesgo de progresión tras cirugía radical. Varios modelos o nomogramas existen para predecir el resultado oncológico tras prostatectomía radical. Algunos de ellos se basan en factores pronósticos pretratamiento, otros incorporan factores patológicos de la pieza quirúrgica e incluso la duración del tiempo libre hasta la progresión. Tanto en uno como en otros, los modelos multivariados muestran, generalmente, a los niveles séricos de PSA pretratamiento, al Gleason y a la extensión anatómica de la enfermedad como los principales factores pronósticos de progresión. Entre los principales instrumentos de medida para conocer el riesgo de recidiva bioquímica tras prostatectomía radical figuran: i) estratificación en grupos de riesgo (Khan y cols. 2003), ii) diversos nomogramas: Stephenson y cols. 2005, Suardi y cols. 2008, Walz y cols. 2009, Instrumento de predicción del Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

Por ejemplo, la tabla de riesgo desarrollada por Khan y cols. estratifica a los pacientes en grupos pronósticos (excelente, bueno, moderado y malo) en

función del estadio patológico, la puntuación de Gleason y la afectación de los márgenes quirúrgicos. Otro, el nomograma desarrollado por Walz y cols., utiliza los niveles de PSA, el estado de los márgenes quirúrgicos, la puntuación de Gleason, la presencia de enfermedad extracapsular, la invasión de vesículas seminales y la afectación ganglionar. La puntuación total establecida permite conocer la probabilidad de supervivencia libre de recidiva a los 2 años.

La historia natural del cáncer de próstata tras identificarse una progresión bioquímica no traduce necesariamente un riesgo inminente en el desarrollo de metástasis y muerte (Antonarakis ES, 2012). En muchos casos, la historia natural de la enfermedad, hasta eventos finales, es muy prolongada, y este hecho debe ser muy tenido en cuenta a la hora de planificar y decidir tratamientos tempranos como radioterapia o terapia de deprivación androgénica (Punnen S, 2013). Así, en una serie de 1973 hombres, sometidos a prostatectomía radical en el Johns Hopkins, que desarrollaron progresión bioquímica, hasta 642 fueron observados sin aplicar ningún tratamiento adicional. De ellos, sólo el 30% desarrolló enfermedad metastásica con una mediana de 10 años hasta su aparición. El análisis multivariante determinó como factores independientes al tiempo de duplicación del PSA y a la puntuación de Gleason.

Dado que, por lo tanto, la aparición de progresión bioquímica, no predice el subsecuente e inminente desarrollo de enfermedad metastásica, múltiples parámetros se han estudiado para discernir entre aquellos pacientes que desarrollan enfermedad significativa y que se beneficiarían de iniciar tratamientos en esta fase de la enfermedad, frente a los que no. Estos factores incluyen: estadio tumoral, nivel de PSA, velocidad de PSA, Gleason, los márgenes quirúrgicos y la afectación ganglionar (Lee AK, 2005). Así, aquellos pacientes con intervalos cortos hasta la aparición de la progresión bioquímica, rápida duplicación de PSA y hallazgos patológicos adversos tras la prostatectomía radical, tienen mayor riesgo de enfermedad metastásica a distancia.

## 7. Factores pronósticos de progresión en el cáncer de próstata.

El Instituto Nacional del Cáncer define factor pronóstico como aquella situación, afección o característica del paciente y/o tumor que puede utilizarse para calcular la probabilidad de recuperación de una enfermedad o la probabilidad de que la enfermedad recurra. A lo largo de las últimas décadas, diferentes parámetros clínicos, bioquímicos y patológicos han sido analizados y estudiados acerca de su capacidad para predecir el pronóstico de pacientes con cáncer de próstata. Tradicionalmente, se han considerado como factores pronósticos independientes de progresión el estadio patológico, el PSA al diagnóstico y el grado de Gleason de la pieza quirúrgica (D'Amico AV, 1998). Otros muchos, han sido también analizados a lo largo del tiempo, tales como: A) factores pronósticos relacionados con el paciente (edad, raza, herencia, estadificación clínica) y b) factores pronósticos relacionados con el tumor, cronosensibles (tamaño y volumen tumoral, afectación ganglionar, extensión, infiltración perineural, invasión linfovascular, metástasis ganglionares) y cronoinsensibles (tipo histológico, grado de diferenciación, márgenes quirúrgicos).

### Edad

El cáncer de próstata tiene una de las relaciones más estrechas con la edad conocidas que cualquier otra neoplasia maligna humana. Rara vez es diagnosticado antes de los 40 años, pero la incidencia aumenta rápidamente a partir de entonces. En caso de aparición en hombres jóvenes, éste puede tener una estrecha relación con factores hereditarios. Así, el riesgo de cáncer de próstata se incrementa aproximadamente el doble en los hombres con uno o más familiares afectados de primer grado (hermanos, padre) (Bruner DW, 2003) y la edad temprana de aparición en un miembro de la familia también aumenta el riesgo, pudiendo comportarse como tumores de peor pronóstico (Agalliu I, 2009; Valeri A, 2002).

### Raza

Las características geográficas son un factor de variación, desde hace tiempo conocido, en la incidencia de esta enfermedad. La población afro-americana, tiene una incidencia mayor y, entre los 40 y 60 años, presenta una tasa de mortalidad 3 veces superior a la presentada por la población caucásica. El índice de mortalidad más bajo se ha observado en la población asiática (Powel, 1998).

### Herencia

Además de afectar al riesgo de desarrollar cáncer de próstata, los factores genéticos pueden influir en el pronóstico. La presencia de mutaciones BRCA1 o BRCA2 aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de próstata. El cáncer de próstata en los hombres con mutaciones BRCA2 parece estar asociado a una mayor puntuación de Gleason y peor pronóstico (Castro E, 2015).

### Niveles de PSA al diagnóstico

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 progresión bioquímica tras ella (Freedland SJ, 2008). Aunque algunos autores no han encontrado diferencias en el comportamiento predictor a favor de la densidad de PSA frente al PSA (Jones TD, 2006), varios estudios en tumores de bajo riesgo advierten que la densidad de PSA en este grupo predice peores eventos tras prostatectomía radical (Stoungaristos S, 2012).

### Estadaje clínico

D'Amico desarrolló un sistema de estratificación del riesgo para predecir progresión bioquímica tras prostatectomía radical en el cual tanto la enfermedad T1c como la T2a se consideraban como grupos de bajo riesgo, mientras que T2b y T2c se clasificaban como riesgo intermedio y alto (D'Amico, 1998). Reese y cols. demostraron que el estadio clínico no es un factor de riesgo para la progresión bioquímica (Reese AC, 2010). Armatys confirmó que los pacientes con estadaje clínico T2 tienen 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 progresión bioquímica (Armatys SA, 2005).

### Gleason

La evidencia acumulada de más de 40 años de aplicación ha demostrado que el score Gleason de la biopsia es un predictor importante de los resultados patológicos en la pieza de prostatectomía radical. Se considera uno de los factores pronósticos y predictivos clave de los resultados clínicos tras tratamiento (Billis A, 2008; Epstein JI, 2015).

### Volumen tumoral

Los datos sobre el efecto del volumen tumoral en la progresión bioquímica son contradictorios. Algunos estudios no consiguieron encontrar una relación (Porten SP, 2010) mientras que en otros se considera al volumen tumoral como un alto predictor (Thompson IM, 2011).

### Márgenes quirúrgicos

El porcentaje de márgenes quirúrgicos positivos ha disminuido en las últimas décadas. La proporción 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 (Hernández DJ, 2005). 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 con la progresión bioquímica (Iczkoswski KA, 2011).

### Extensión extraprostática

Los pacientes con extensión extraprostática tienen, como norma general, peor pronóstico, además de mayor probabilidad de asociar otros factores de mal pronóstico en la pieza quirúrgica (Ward JF, 2005).

### Invasión de vesículas seminales

Es un potente factor pronóstico, establecido en muchos estudios previos. Los hombres con evidencia patológica de invasión de vesículas seminales en la pieza quirúrgica tienen tasas más elevadas de progresión bioquímica y mortalidad (Pagano MJ, 2015).

### Afectación ganglionar

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 (Heidenreich A, 2007). Aunque se acepta que la linfadenectomía aporta información pronóstica importante, que no puede obtenerse de otra forma, no se ha alcanzado todavía un consenso acerca de cuando está indicada y que extensión es la más adecuada.

### Infiltración perineural

Villers encontró que la infiltración perineural se relacionaba con la extensión extraprostática en un 95% de piezas de prostatectomía radical en las que el tumor se había extendido más allá de la cápsula (Willwers A, 1989). Hay evidencia del efecto paracrino de algunos factores de crecimiento, incluyendo el factor de crecimiento neuronal, en la actividad invasora del cáncer de próstata (Gaelle Fromont G, 2012). Pese a todas estas evidencias el significado clínico de la infiltración perineural permanece en discusión. Su presencia abarca un porcentaje del 7–43% en las muestras procedentes de biopsia y del 32–79% en las piezas de prostatectomía radical (Jeon HG, 2000). D'Amico observó que la infiltración perineural es un factor pronóstico independiente para recidiva bioquímica, aunque Freedland no pudo obtener la misma evidencia (D'Amico AV, 2001).

### Invasión Linfovascular

Su presencia se ha recogido entre un 5–53% de piezas de prostatectomía radical y se ha relacionado con una mayor agresividad clínica. Algunos estudios han demostrado la asociación entre ésta y un menor tiempo hasta

progresión bioquímica, metástasis a distancia y supervivencia global después de prostatectomía radical (Magi-Galluzi C, 2011).

## II. PLANTEAMIENTO DEL TEMA Y OBJETIVOS

Algunos de los factores pronósticos en cáncer de próstata, estudiados desde hace décadas, muestran divergencias según estudios consultados. Además, muchos de ellos, aún con estudios a favor de su utilidad como factor pronóstico, no están incluidos en las categorías ni modelos de riesgo actuales de práctica clínica habitual para orientar las decisiones terapéuticas ni establecer perfiles de progresión tras tratamiento con intención curativa.

Teniendo en cuenta que nuestra práctica asistencial cambia y se adapta a las nuevas recomendaciones y modificaciones de las evidencias preexistentes, podemos afirmar que el manejo del cáncer de próstata localizado está cambiando radicalmente, puesto que: 1) se dispone de nuevos métodos de imagen que mejoran nuestros esquemas biópsicos y con ello el muestreo tumoral (Kobus T, 2015), 2) la mayoría de las unidades han adoptado progresivamente las recomendaciones de la ISUP 2005 para el análisis histopatológico del tumor, con lo que se tiende a una reducción en la variabilidad de la asignación del score Gleason y a una mejor selección de los tumores de bajo riesgo, 3) las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas se contemplan como una técnica ya madura, con las que hemos ganado en nuestra capacidad de magnificación y visión anatómica para poder ser quirúrgicamente más precisos (De Carlo F, 2014), 4) la experiencia adquirida con los resultados de las primeras series de vigilancia activa ha llevado a la comunidad uropatológica incluso a plantear la necesidad o no de desetiquetar al score Gleason 6 como cáncer (Kulac I, 2015; Montironi R, 2014) o a considerar, al menos, nuevos grupos pronósticos, establecidos en el último consenso de la ISUP 2014. Esta experiencia nos ha permitido descifrar claves para la validación o no de determinados criterios de progresión en tumores de bajo riesgo, como ha sido el caso de la cinética de PSA; o, incluso, considerar algunos subgrupos de Gleason 7 con poco volumen tumoral, como candidatos factibles similares a los tumores de bajo riesgo para ser incluidos en los programas de vigilancia activa (Lund L, 2014).

Por todo ello, existe la necesidad de incorporar nuevos factores pronósticos y/o validar en nuestra institución los considerados tradicionales, con objeto de

discriminar con mayor exactitud la evolución de la enfermedad, en aras a establecer el perfil del candidato ideal a actuaciones terapéuticas específicas.

Ante el presente escenario, este estudio pretende identificar y evaluar, en una serie contemporánea de pacientes de nuestra área sanitaria, afectos con cáncer de próstata localizado, y sometidos a cirugía radical, factores clínicos y patológicos de práctica clínica habitual relacionados con la progresión y que podrían incorporarse en los modelos de riesgo para establecer una planificación terapéutica individualizada, mejorando el manejo de esta patología.

El **objetivo general** del presente estudio persigue la identificación de factores pronósticos, clínicos y patológicos, de progresión tras prostatectomía radical, en pacientes de nuestro entorno sanitario.

Para acometer el objetivo general, se contemplan los siguientes **objetivos específicos**:

- 1) Describir las características sociodemográficas, clínicas y onco-patológicas de nuestra serie.
- 2) Establecer el valor pronóstico para progresión bioquímica de los factores clínicos a estudio.
- 3) Establecer el valor pronóstico para progresión bioquímica de los factores patológicos a estudio.
- 4) Establecer el valor pronóstico para progresión metastásica de los factores clínicos a estudio.
- 5) Establecer el valor pronóstico para progresión metastásica de los factores patológicos a estudio.
- 6) Determinar perfiles de pacientes candidatos a progresión bioquímica y/o metastásica a partir de los factores pronósticos clínicos y patológicos establecidos.

Como **objetivos secundarios añadidos**, este estudio contempla:

- 1) Analizar la variabilidad interobservador del estudio histopatológico del grado Gleason.
- 2) Analizar la infra/sobre estadificación e infra/sobre gradación del estudio histopatológico del tejido biópsico frente a la pieza de prostatectomía radical.
- 3) Validar en nuestra institución los nuevos grupos pronósticos de gradación tumoral adoptados según las recomendaciones de la ISUP de 2014.

### III. MATERIAL Y MÉTODOS

### 1. Diseño del estudio y población a estudio.

Estudio de cohorte retrospectivo en el que se incluyen un total de 306 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localizado e intervenidos mediante prostatectomía radical laparoscópica durante un periodo de 6 años, con un seguimiento posterior medio de 93 meses. Previo a la intervención quirúrgica, a todos los pacientes se les realizó historia clínica completa, tacto rectal, determinación de niveles séricos de PSA y biopsia transrectal de próstata ecodirigida. Tras ser diagnosticados de cáncer de próstata, les fue aplicado tratamiento quirúrgico radical con intención curativa.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de próstata	Pacientes con enfermedad avanzada (afectación ganglionar, T4 o metástasis) no candidatos a tratamiento quirúrgico
Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata localizado	
Pacientes intervenidos en nuestra unidad mediante prostatectomía radical laparoscópica	

### 2. Metodología de actuación.

#### 2.1 Entrevista clínica y recogida de datos y variables clínicas.

La entrevista clínica inicial de cada paciente incluido en el estudio se llevó a cabo en la unidad de urología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Los pacientes fueron atendidos en consulta externas por elevación de cifras del PSA sérico con criterios de biopsia prostática (PSA >10ng/ml, PSA 4-10 con cociente psa libre/total < 20% y/o tacto rectal sospechoso). A todos ellos, se les practicó una historia clínica completa y un examen rectal digital.

#### 2.2 Realización de biopsia prostática transrectal ecoguiada.

La biopsia prostática transrectal fue realizada en los quirófanos de la unidad de urología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria por un sólo facultativo especialista. El ecógrafo utilizado fue Hitachi EUB-5500 (modelo EZU-MT-24-

51); la sonda transrectal utilizada fue de 6.6Mhz. En todos los casos el muestreo de los cilindros prostáticos fue ecoguiado. La pistola de biopsia utilizada fue de la marca "Bard Magnum" referencia MG1522. Las agujas de biopsia utilizadas fueron de 18 Gauges y 20 cm de longitud, las cuales poseen capacidad para tomar cilindros biopsicos de 19 mm de longitud.

El esquema biopsico seguido en nuestra unidad ha sido modificado a lo largo del período del presente estudio. Desde Febrero del 2004 hasta Junio de 2006 la biopsia prostática se realizó mediante técnica de sextantes, obteniéndose un total de 6 cilindros prostáticos. A partir de tal fecha y hasta la actualidad, se realiza protocolo de biopsia lateralizada obteniéndose un total de 14 cilindros, en esquema de 12+2, tal y como se representa en la Fig. 6.

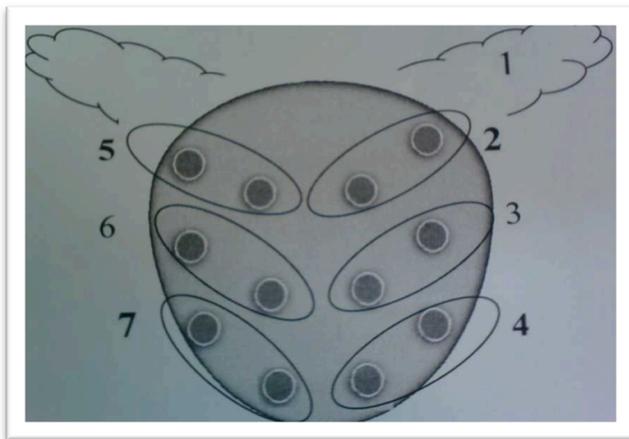


Fig.6. Representación esquemática de la biopsia con esquema 12+2.

Los cilindros periféricos y el correspondiente a la vesícula seminal izquierda se tiñen con tinta china y posteriormente son fijados mediante solución de Bouin, quedando sin teñir los cilindros mediales y el cilindro correspondiente a la vesícula seminal derecha. Para ello se preparan y etiquetan 7 o 6 frascos, en función de si se van a realizar o no biopsia de las vesículas seminales, y se identifican por sextantes. Los cilindros que se van obteniendo por sextantes son colocados sobre un papel de fumar y, tras tinción con unas gotas de tinta histológica negra, y fijación de la misma añadiendo unas gotas de fijador de Bouin, del cilindro lateral o periférico del sextante, se introducen en su frasco

correspondiente que contendrá formol tamponado al 10%. Se introducen en 7 recipientes independientes: Recipiente 1: cilindros vesículas seminales. Recipiente 2: cilindros base lóbulo lateral izquierdo. Recipiente 3: cilindros zona media lóbulo lateral izquierdo. Recipiente 4: cilindros ápex lóbulo lateral izquierdo. Recipiente 5: cilindros base lóbulo lateral derecho. Recipiente 6: cilindros zona media lóbulo lateral derecho. Recipiente 7: cilindros ápex lóbulo lateral derecho.

Posteriormente son enviados al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, junto con la hoja de solicitud que recoge los datos de filiación y los datos clínicos relevantes, así como con la planilla para la identificación topográfica exacta; para su procesamiento y análisis.

### 2.3 Estudio histopatológico e inmunohistoquímico del tejido tumoral biópsico.

Todos los cilindros son recepcionados en el área habilitada para ello y trasladados a la sala de tallado macroscópico donde se procede en primer lugar a la descripción macroscópica y manejo. Para ello, se recoge en la descripción macroscópica el número de cilindros por cada frasco o sextante y se incluyen, a las 12-24 h en un cassette por frasco, manipulándolos con pinzas delgadas, estirados entre dos esponjillas, para evitar su desplazamiento. Tras ello, se procede al procesamiento habitual de tejidos: procesado del tejido para su deshidratación e impregnación de parafina, realización o confección de bloques de parafina con los cilindros incluidos en los cassettes, corte de secciones histológicas a 3-4 micras con micrótomos y recogida en los portas desde el baño de flotación, estufado y tinción con hematoxilina-eosina (H-E). Al iniciar el estudio microscópico de las biopsias verificamos que el número de cilindros y sus longitudes en las secciones de H-E coinciden con la descripción macroscópica. En caso de discordancia, se procede a cortar secciones más profundas de los bloques para recuperar tejido prostático. Para los casos donde fué necesario el estudio inmunohistoquímico de ayuda o confirmación se realizaron cortes histológicos del tejido tumoral seleccionado. De cada uno de los bloques seleccionados se realizaron cortes o secciones histológicas a 3-4 micras adicionales, recogidos sobre portaobjetos tratados (Dako), de los que el

último se tiñó con hematoxilina-eosina, corte que se utilizó como control de permanencia de dichas áreas. Los cortes restantes se tiñeron con 34-bE12 (marcador de células basales específico) y AMACR (alfa-metil-CoA-racemasa). Para cada anticuerpo se utilizó un control positivo (tejido tumoral prostático). Los cortes se desparafinaron con xilol e hidrataron en gradiente de alcoholes. La recuperación antigénica de los epítomos se realizó en módulo PT (Dako) con buffer de pH alto (Dako). La actividad de la peroxidasa endógena se bloqueó con peróxido de hidrógeno y para revelar la reacción antígeno-anticuerpo se utilizó el sistema de detección basado en polímeros Endvision (Dako). Como enzima se usó peroxidasa de rábano y como cromógeno DAB y sustrato agua oxigenad. Las preparaciones se contrastaron con hematoxilina. Las técnicas inmunohistoquímica de estos anticuerpos se realizaron en un teñidor automático (Dako, TechmateTM).

Tras el análisis histológico e inmunohistoquímico, se procede a informar de los siguientes hallazgos en cada cilindro, según planilla de localización: la gradación de Gleason (patrones presentes y puntuación total o score Gleason), el porcentaje de afectación tumoral de cada cilindro, la presencia de infiltración perineural y/o invasión linfovascular, la presencia de lesiones precursoras y cualquier otro hallazgo que se considere relevante. El porcentaje de afectación de cada cilindro se calcula midiendo la longitud del tumor respecto a la longitud total del cilindro, tomando, en caso de focos discontinuos de tumor, la distancia entre los dos extremos más alejados.

2.4 Diagnóstico de confirmación y recogida de datos y variables patológicas derivadas de la biopsia.

Tras el resultado histopatológico de la biopsia prostática, cada paciente fue entrevistado nuevamente en la unidad de urología, con objeto de informarle del resultado confirmatorio de la biopsia y explicarle las distintas opciones terapéuticas según su grupo de riesgo de cáncer de próstata localizado. Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron debidamente informados de las distintas opciones terapéuticas y partícipes en la toma de decisión clínica. Todos los pacientes incluidos optaron por cirugía radical.

## 2.5 Cirugía radical.

El procedimiento quirúrgico fue realizado en los quirófanos de urología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria en todos los casos y fue asistido por dos cirujanos. En todos los casos la técnica realizada fue la prostatectomía radical laparoscópica anterógrada con o sin preservación neurovascular, dependiendo del riesgo de cada paciente. En los tumores de bajo riesgo, se realizó preservación intra o interfascial bilateral; en los de riesgo intermedio, preservación interfascial uni o bilateral y en los de riesgo alto, no existió preservación, realizándose una técnica extrafascial, junto con linfadenectomía pélvica.

## 2.6 Análisis histopatológico de la pieza de prostatectomía radical y recogida de datos y variables derivadas del mismo.

Tras la finalización del proceso quirúrgico, la pieza es sumergida inmediatamente en formol en un recipiente con proporción 20/1 (donde se mantendrá 24h), y es enviada al laboratorio de la unidad de anatomía patológica. La pieza se envía completa, con las vesículas seminales y el cuello vesical, a excepción de los casos en los que se haya realizado preservación quirúrgica del cuello vesical, siendo reflejado en la hoja informativa. Tras la recepción y pasadas las 24h, se procede al proceso de descripción macroscópico en el que: se pesa la glándula sin las vesículas seminales, se mide la próstata en sus tres dimensiones (apical-basal, izquierda-derecha y anterior-posterior) y se pintan los márgenes quirúrgicos con diferentes colores para poder establecer una correcta localización de cada región en el análisis microscópico. En la Fig. 7 podemos observar el proceso de coloreado de una de las muestras del estudio.

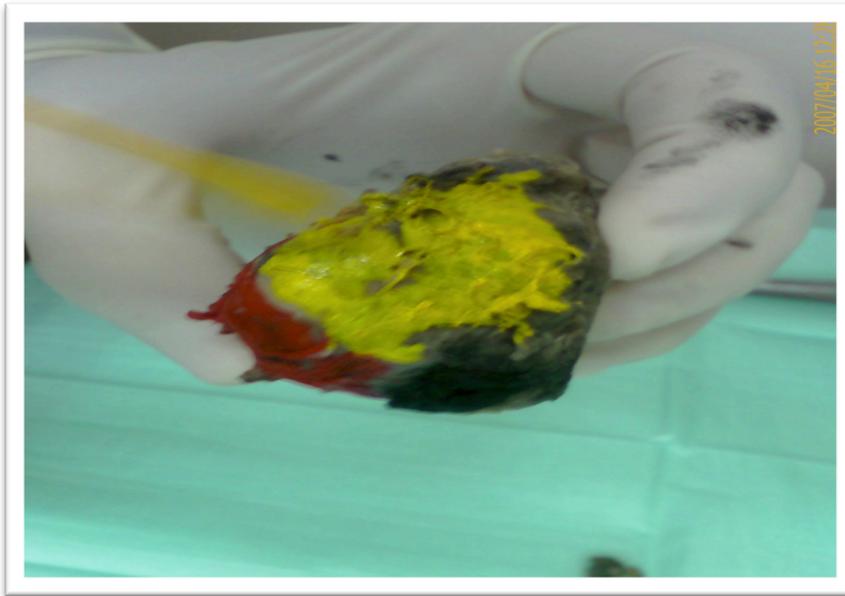


Fig. 7. Proceso de coloreado de la pieza de prostatectomía radical.

Posteriormente, se inicia el proceso de tallado comenzando por una sección del ápex, mediante corte perpendicular al eje mayor o sagital para después laminar su porción cónica de forma sagital. La base se separa con un corte paralelo al cuerpo y perpendicular a la cara posterior, realizándose posteriormente un laminado sagital. Posteriormente, se realizan cortes paralelos de 5 mm de ápex a base. Finalmente, se incluye al menos un corte de la base de inserción de las vesículas seminales y se realiza la descripción macroscópica recogiendo todas aquellas alteraciones que destaquen, con su localización y medidas correspondientes. Como norma general, realizamos inclusión total de la glándula prostática cuando esta pesa hasta 35 grs y secciones alternas cuando el peso es mayor. A continuación podemos observar en la Fig. 8 la representación gráfica de un proceso de tallado macroscópico de una de las muestras del estudio.



Fig. 8. Proceso de tallado macroscópico de la pieza de prostatectomía radical.

A continuación, y de forma similar al apartado de tejido biopsico, se procede al procesado del tejido para su deshidratación e impregnación de parafina, confección de bloques de parafina con las secciones del órgano incluidas en los cassettes, corte de secciones histológicas a 3-4 micras y recogida en los portas desde el baño de flotación, estufado y tinción con H-E. Entonces son visualizadas por el patólogo al microscopio para análisis histopatológico y, en caso necesario, solicitud y realización de las técnicas de inmunohistoquímica ya referidas. Tras el análisis histopatológico e inmunohistoquímico, se detallarán los diferentes parámetros analizados e incluidos en el informe de evaluación de la pieza quirúrgica: tipo histológico tumoral, gradación y score gleason (patrón primario + patrón secundario y recogida en comentario de la presencia de un patrón terciario si es de mayor puntuación que los otros dos, volumen tumoral (% afectación de la glándula y/o tamaño del tumor o nódulo dominante si está presente con su diámetro máximo y dimensiones adicionales), extensión extraprostática (localización y extensión, focal vs no focal o establecida), invasión de vesículas seminales (en caso de infiltración de la pared muscular), márgenes quirúrgicos (negativos/positivos, localización, uni o multifocales, intra o extraprostáticos), invasión linfo-vascular, invasión perineural, ganglios linfáticos regionales (nº positivos/nº total y dimensión del mayor), estadificación patológica (pTNM) y cualquier hallazgo adicional de relevancia.

En todos los casos se ha procedido al reanálisis por parte de dos uropatólogos, uno senior y otro joven, supervisado por el doctorando, con objeto de que el mismo fuera ciego entre ellos, y con el propósito de valorar la variabilidad interobservador. En caso de discordancia, la determinación final del grado o score Gleason fue consensuada entre los dos uropatólogos y el doctorando. Los análisis se realizaron según las recomendaciones de la ISUP 2005-2009.

### 2.7 Seguimiento clínico

Tras la cirugía radical, cada paciente del estudio, es revisado a las tres semanas para informarle del resultado patológico definitivo extraído del análisis de la pieza quirúrgica y según su riesgo será seguido con carácter trimestral o semestral, revisando periódicamente tanto su estado oncológico como funcional. El estado oncológico será evaluado mediante determinaciones seriadas de niveles de PSA, las cuales debieran ser indetectables. A todos los pacientes se les solicita un primer PSA al mes, y a partir de ahí, y dependiendo de su riesgo, con carácter trimestral o semestral. Este valor de PSA en el seguimiento es el que utilizamos para definir progresión bioquímica en nuestro estudio.

### 3. Recogida de datos y definición de variables.

Todo el estudio se ha realizado siguiendo las normas de buena práctica clínica y las directrices de la Declaración de Helsinki, Asamblea General, Fortaleza, Brasil, 2013 y las directrices de la ICH sobre BPC CPMP/ICH/135/95 (World Medical Association, 2013). Las muestras y los datos clínicos analizados serán almacenados y custodiados con las garantías de calidad, trazabilidad y confidencialidad que exige la Ley de Investigación Biomédica 14/2007, Real Decreto 1716/2011.

Las variables recogidas fueron las siguientes:

3.1 Número de historia clínica. Se utilizó como "dato identificativo" de cada caso.

3.2 Edad al momento diagnóstico. Se consideró la edad datada por cada paciente en el momento de la biopsia prostática. Se definió como una variable cuantitativa continua. Se establecieron rangos de edad, como variable nominal, para el análisis por subgrupos (menor/igual a 65 años; mayor a 65 años).

3.3 Niveles de PSA preoperatorio, expresado en ng/ml; se consideró el valor del PSA con el que la biopsia prostática fue indicada. Se definió como una variable cuantitativa continua. Se establecieron rangos de PSA, como variable nominal, para el análisis por subgrupos ( $PSA \leq 10$ ,  $PSA 10 - 20$ ;  $PSA \geq 20$ ).

3.4 Volumen prostático, expresado en cc y medido por ecografía transrectal en el momento de la realización de la biopsia prostática. Se definió como una variable cuantitativa continua.

3.5 Densidad de PSA. Se definió como variable cuantitativa continua resultante del cociente entre el PSA preoperatorio y el volumen prostático estimado mediante ecografía transrectal.

3.6 Estadio clínico. Se definió como variable nominal-categorica, obtenida a partir de los datos del tacto rectal exploratorio. Se realizó un examen exploratorio prostático mediante tacto rectal durante la entrevista clínica de los pacientes que consultan. En el mismo, se determinó el volumen prostático, la consistencia de la glándula, la presencia de surco medio, su movilidad o adhesión a planos circundantes y la existencia de nódulos sospechosos. Se clasificaron a los casos en función del tacto rectal en tumores palpables (T2-T3) o tumores no palpables (T1c).

3.7 Volumen tumoral. Se definieron dos variables: una variable cuantitativa discreta (1 a 12) representada como el número de cilindros biopsicos positivos para cáncer de próstata y otra cuantitativa discreta (1-100) definida como el porcentaje de afectación tumoral y calculada a partir del cociente entre el número de cilindros biopsicos positivos para cáncer de próstata y el número total de cilindros biopsicos realizados.

3.8 Patrones y score gleason de la biopsia de próstata. Se definió como una variable nominal, categorizada según los 5 patrones gleason. El score se calculó a partir del sumatorio del patrón primario y secundario. Se establecieron 4 grupos para el análisis estadístico: score Gleason 6 (3+3), score Gleason 7 (3+4), score Gleason 7 (4+3), score Gleason  $\geq 8$ .

3.9 Afectación tumoral en la biopsia prostática. Variable definida como nominal-categorica en función de la unilateralidad / bilateralidad de la afectación tumoral en la biopsia prostática. Se considera afectación unilateral aquella que afecta a un sólo lóbulo, independientemente del número de cilindros positivos, y bilateral a la afectación tumoral de los dos lóbulos prostáticos.

3.10 Riesgo D'Amico. Variable nominal que recoge los tres grupos de riesgo pretratamiento según los criterios de D'Amico: bajo riesgo, riesgo intermedio, alto riesgo.

3.11 Fecha de intervención quirúrgica de todos los pacientes.

3.12. Estadio patológico. Se definió como una variable nominal, categorizada según los diferentes estadios patológicos acorde al sistema TNM 2010 (pT2a, pT2b, pT2c, pT3a, pT3b y pT4).

3.13 Patrones y score gleason de la pieza quirúrgica. Se definió como una variable nominal, categorizada según los 5 patrones gleason. El score se calculó a partir del sumatorio del patrón primario y secundario. Se establecieron

los siguientes grupos: score Gleason 6 (3+3), score Gleason 7 (3+4), score Gleason 7 (4+3), score Gleason  $\geq 8$ .

Asimismo, y dado que el análisis fue realizado por un patólogo general, y dos uropatólogos, se definió cada patrón y cada score según tres observadores: observador1 (O1): patólogo general; observador2 (O2): uropatólogo1 y observador3 (O3): uropatólogo2. El uropatólogo 1 se correspondió con un uropatólogo joven y el uropatólogo 2 con un profesional senior.

En todos los casos de la cohorte a estudio se ha procedido al reanálisis por parte de los dos uropatólogos, supervisado por el doctorando, con objeto de que el mismo fuera ciego entre ellos y con el propósito de valorar la variabilidad interobservador. En caso de discordancia, la determinación final del grado fue consensuada entre los dos uropatólogos y el doctorando.

3.14 Patrón terciario en la pieza quirúrgica. Se definió como una variable nominal que recoge los patrones terciarios presente en la pieza de prostatectomía radical en el caso de que éstos fueran informados por el patólogo.

3.15. Grupos pronósticos de la ISUP 2014. Se definió como una variable nominal, que recoge los diferentes grupos pronósticos ISUP 2014: 1, 2, 3, 4 y 5.

3.16. Márgenes quirúrgicos. Se definió como una variable nominal categórica - nominal, clasificada como la presencia/ausencia de márgenes quirúrgicos. Asimismo, se subdividieron dos variables, relacionadas con: i) la localización del margen quirúrgico, nominal y ii) la unifocalidad vs multifocalidad de los márgenes, nominal categórica.

3.17 Invasión de vesículas seminales. Se definió como una variable nominal categórica, representada por la presencia/ausencia de invasión tumoral de las vesículas seminales.

3.18 Invasión perineural y/o linfo-vascular. Se definieron como variables nominales categóricas, representadas por la presencia/ausencia de infiltración del tejido perineural o linfovascular en los especímenes de la pieza quirúrgica.

3.19 Afectación ganglionar. Se definió como una variable nominal - categórica, representada por la presencia/ausencia de afectación tumoral de los ganglios linfáticos pélvicos en aquellos casos en los que se realizó linfadenectomía acompañante a la cirugía radical.

3.20 Tiempo medio de seguimiento. Se definió como una variable cuantitativa continua representada por el tiempo de seguimiento de cada caso de nuestra cohorte.

3.21 Progresión bioquímica. Se clasificó como variable nominal categórica, definida como la aparición de cifras de PSA  $\geq$  0,20 ng/ml en dos determinaciones consecutivas tras cirugía radical.

3.22 Progresión metastásica. Se clasificó como una variable nominal categórica definida como la aparición de metástasis óseas, viscerales o ganglionares extra-regionales tras cirugía radical.

3.23 Mortalidad. Se clasificó como una variable nominal definida como: i) no mortalidad, ii) mortalidad por otros procesos o patologías y iii) mortalidad cáncer específica secundaria al proceso oncológico prostático.

#### 4. Análisis estadístico descriptivo e inferencial.

La serie del presente estudio consta de 306 pacientes introducidos en una base de datos confeccionada mediante software SPSS v15, v22, con un total de 57 variables (incluyendo las dependientes o de resultado, las independientes y los subgrupos de cada uno de ellas) referentes al paciente, neoplasia, estudio de las biopsias y piezas quirúrgicas así como al tratamiento quirúrgico realizado. Los datos se procesaron para su análisis mediante el programa SPSS v15, v22.

Todas las variables consideradas se sometieron a un estudio estadístico descriptivo univariante. Las variables cuantitativas fueron evaluadas por su valor numérico real, tomando la media aritmética, la mediana y la desviación típica como parámetros de centralización y dispersión, respectivamente. Las variables cualitativas se distribuyeron en categorías, calculando las frecuencias absolutas y relativas de cada una de ellas. Se realizó test K – S para verificar normalidad de las diferentes variables a estudio. Si presentaban distribución normal se adoptaron para su análisis test paramétricos; en caso contrario, sus correspondientes test no-paramétricos.

Posteriormente, mediante la aplicación de métodos estadísticos bivariantes, se asociaron las distintas variables entre sí con el objeto de conocer la interrelación entre las variables dependientes y las variables pronósticas a estudio. Las variables cualitativas se evaluaron por medio de tablas de contingencia, aplicando el test de Chi-cuadrado o mediante la prueba del estadístico exacto de Fisher. En las variables cuantitativas, para comparar la igualdad o no de los valores en los grupos analizados, se comprobó previamente la normalidad e igualdad de la varianza. Si se aceptaba la hipótesis nula (de igualdad de estadísticos), se aplicó el test de la T de Student o ANOVA. En todos los casos, se tomó como valor estadísticamente significativo  $p < 0.05$ .

Para la generación de los modelos multivariantes, se realizaron dos estrategias analíticas: i) una regresión logística con evaluación de los modelos mediante calibración (Hosmer-Lemeshow) y discriminación (curvas ROC) en caso del estudio de los factores pronósticos de progresión y ii) una regresión de cox para el estudio de los factores relacionados con el tiempo de supervivencia libre de progresión. Finalmente, se determinaron curvas de probabilidad de supervivencia de los factores pronósticos independientes, mediante Kaplan-Meyer.

## IV. RESULTADOS

## 1. Estudio descriptivo de la cohorte.

Se dispone de los datos de 306 PRL realizadas en nuestro centro desde Febrero del 2004 hasta Octubre del 2010. La mediana de seguimiento ha sido de 93 meses (60-140).

### 1.1 Descripción de las variables cualitativas a estudio. Análisis Univariante.

A continuación se detalla, mediante tablas, la frecuencia de distribución de cada una de las variables a estudio.

#### Grupos etarios

Edad	N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
≤ 65 años	191	65,4	65,4
> 65 años	101	34,6	100,0

#### Rangos de PSA

PSA (ng/ml)	N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
≤ 10	229	75,1	75,1
10 - 20	69	22,6	97,7
20 - 30	6	2,0	99,7

Estadio clínico

<b>Estadíaje clínico</b>	N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
No palpable	259	84,6	84,6
Palpable	47	15,4	100,0

Score Gleason de la biopsia prostática

<b>Score Gleason</b>	N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
GLb $\leq$ 6	218	71,2	71,2
GLb 7	75	24,5	95,8
GLb $\geq$ 8	13	4,2	100,0

Afectación uni/bilateral en la biopsia prostática

<b>Afectación tumoral</b>	N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Unilateral	190	62,1	62,1
Bilateral	116	37,9	100,0

Riesgo pretratamiento (D'Amico)

D'Amico	N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Bajo riesgo	170	55,6	55,6
Riesgo Intermedio	119	38,9	94,4
Alto Riesgo	17	5,6	100,0

Técnica de preservación neuro-vascular

Técnica quirúrgica	N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Extrafascial	35	11,5	11,5
Interfascial	250	82,0	93,4
Intrafascial	20	6,6	100,0

Score Gleason de la pieza quirúrgica

score Gleason	N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
≤ 6	171	56,1	56,1
7 (3+4)	66	21,6	77,7
7 (4+3)	44	14,4	92,1
≥ 8	24	7,9	100,0

Grupos pronósticos ISUP 2014

ISUP 2014	N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1	171	56,1	56,1
2	66	21,6	77,7
3	44	14,4	92,1
4	12	3,9	96,1
5	12	3,9	100,0

Estadio Patológico

Estadaje patológico	N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
pT2a	43	14,1	14,1
pT2b	24	7,9	22,0
pT2c	176	57,7	79,7
pT3a	42	13,8	93,4
pT3b	19	6,2	99,7
pT4	1	,3	100,0

Infiltración de vesículas seminales

Infiltración vesículas seminales	N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
No	286	93,8	93,8
Si	19	6,2	100,0

Afectación ganglionar (pN)

<b>pN</b>	<b>N</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
No	25	89,3	89,3
Si	3	10,7	100,0

Margen Quirúrgico

<b>Margen</b>	<b>N</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
Negativo	202	66,0	66,0
Positivo	104	34,0	100,0

Localización de los márgenes quirúrgicos

<b>Localización</b>	<b>N</b>	<b>Porcentaje válido</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
Anterior	14	14,4	14,4
Posterior	13	13,4	27,8
Lateral	6	6,2	34,0
Ápex	64	66,0	100,0

Multifocalidad de los márgenes quirúrgicos

<b>Márgenes multifocales</b>	N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Unifocal	93	90,3	90,3
Multifocal	10	9,7	100,0

Infiltración Perineural

<b>Infiltración perineural</b>	N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
No	221	72,2	72,2
Si	85	27,8	100,0

Invasión Linfovascular

<b>Invasión linfovascular</b>	N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
No	284	93,1	93,1
Si	21	6,9	100,0

Progresión bioquímica

Progresión bioquímica	N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
No	234	79,1	79,1
Si	62	20,9	100,0

Enfermedad metastásica

Metástasis	N	Porcentaje	Porcentaje acumulado
No	298	97,7	97,7
Ósea	7	2,3	100,0

Mortalidad

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
No	302	98,7	98,7
Cáncer específica	1	,3	99,0
Otros procesos oncológicos metacrónicos	3	1,0	100,0

## 1. 2 Descripción de las variables cuantitativas a estudio. Análisis univariante.

En la siguiente tabla se detallan las medidas de centralización y dispersión de cada una de las variables cuantitativas a estudio.

	<b>Edad</b>	<b>PSA</b>	<b>Volumen prostático</b>	<b>Densidad de PSA</b>	<b>Nº Cilindros positivos</b>	<b>% tumoral</b>
N	286	306	290	280	306	306
Media	62,01	8,395	42,6879	,2416	2,9804	24,8366
Mediana	62,00	7,055	36,0000	,1958	2,0000	16,6667
Desviación típica	5,901	6,0279	28,68109	,18452	2,28601	19,05009
Mínimo	46	,9	12,00	,01	1,00	8,33
Máximo	75	82,0	335,00	1,64	12,00	100,00
Percentil 25	58,00	5,475	26,0000	,1310	1,0000	8,3333
Percentil 50	62,00	7,055	36,0000	,1958	2,0000	16,6667
Percentil 75	66,25	10,000	50,1000	,2925	4,0000	33,3333

## 2. Estudio de asociación entre los factores clínicos y bioquímicos con la progresión bioquímica. Análisis bivariante.

2.1 Asociación entre la media de la edad, PSA, volumen prostático y densidad de PSA con la progresión bioquímica (progresión BQ).

Los resultados de la asociación son representados en la siguiente tabla:

		N	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
<b>EDAD</b>	No Progresión	217	61,64	5,918	60,84	62,43
	Progresión	60	63,15	5,868	61,63	64,67
<b>PSA</b>	No Progresión	234	8,044	6,3705	7,224	8,865
	Progresión	62	9,424	4,0412	8,398	10,450
<b>Volumen prostático</b>	No Progresión	220	44,1173	31,26294	39,9632	48,2713
	Progresión	61	38,3492	17,90275	33,7641	42,9343
<b>Densidad de PSA</b>	No Progresión	214	,2197	,16161	,1979	,2415
	Progresión	57	,3039	,19992	,2509	,3570

ANOVA	Sig.
EDAD	,080
PSA	,106
Volumen prostático	,169
Denisdad de PSA	,001

En el análisis comparativo de medias (ANOVA), la densidad de PSA muestra una asociación significativa con la progresión bioquímica; observando que los pacientes con progresión bioquímica presentan una media de densidad de PSA mayor frente a los que no ( $0,30 \pm 0,19$  vs  $0,21 \pm 0,16$ , respectivamente).

## 2.2 Asociación entre grupos etarios (edad) y progresión BQ.

En la siguiente tabla se muestra los resultados de progresión BQ en función de los dos grupos etarios establecidos en nuestra cohorte.

Grupos etarios	PROGRESIÓN BQ		Total
	No Progresión	Progresión	
Menor/Igual 65 años	152 81,7%	34 18,3%	186 100,0%
Mayor de 65 años	70 72,2%	27 27,8%	97 100,0%
Total	222 78,4%	61 21,6%	283 100,0%

Chi-cuadrado  $p=0,069$ . OR 1,724 IC 95% 0,966-3,077.

Observamos un mayor porcentaje de progresión BQ en los pacientes mayores de 65 años (27,8% vs 18,3%), con tendencia a la significación estadística.

## 2.3 Asociación entre grupos de niveles de PSA y progresión BQ.

En la siguiente tabla se muestra los resultados de progresión BQ en función de los rangos de PSA establecidos en nuestra cohorte.

PSA	PROGRESION BQ		Total
	No Progresión	Progresión	
$\leq 10$	186 83,4%	37 16,6%	223 100,0%
10 - 20	44 65,7%	23 34,3%	67 100,0%
$\geq 20$	4 66,7%	2 33,3%	6 100,0%
Total	234 79,1%	62 20,9%	296 100,0%

El análisis bivariante muestra asociación significativa (chi cuadrado  $p=0,006$ ) entre los niveles de PSA y la progresión BQ, observando que los pacientes con  $PSA \leq 10$  ng/ml presentan menor porcentaje de progresión BQ frente al resto (16,6% vs 34,3% vs 33,3%).

#### 2.4 Asociación entre estadio clínico y progresión BQ.

En la siguiente tabla se muestra los resultados de progresión BQ en función del estadiaje clínico.

Estadio clínico	PROGRESION BQ		Total
	No Progresión	Progresión	
No palpable	213 83,2%	43 16,8%	256 100,0%
Palpable	21 52,5%	19 47,5%	40 100,0%
Total	234 79,1%	62 20,9%	296 100,0%

El análisis bivariante muestra asociación significativa (chi cuadrado  $p=0,000$ . OR 4,482 IC 95% 2,22-9,041) entre el estadiaje clínico y la progresión BQ, observando que los pacientes con tumores palpables presentan mayor porcentaje de progresión BQ (47,5% vs 16,8%).

### 3. Estudio de asociación entre los factores patológicos (relacionados con la biopsia y pieza prostática) con la progresión bioquímica. Análisis bivariante.

#### 3.1 Asociación entre el score gleason de la biopsia y la progresión BQ.

En la siguiente tabla se muestra la asociación entre estas dos variables.

Score Gleason	PROGRESION BQ		Total
	No Progresión	Progresión BQ	
$\leq 6$ (3+3)	181 84,2%	34 15,8%	215 100,0%
7 (3+4)	31 77,5%	9 22,5%	40 100,0%
7 (4+3)	12 42,9%	16 57,1%	28 100,0%
$\geq 8$	8 72,7%	3 27,3%	11 100,0%
Total	232 78,9%	62 21,1%	294 100,0%

El análisis bivariante muestra una asociación significativa entre el score Gleason de la biopsia y la progresión BQ (Chi cuadrado  $p=0,000$ ), observando un peor perfil oncológico en los pacientes con score Gleason 7 (4+3) y  $\geq 8$  (57,1% y 27,3% de progresión BQ, respectivamente) frente a aquellos con score Gleason 7 (3+4) y 6 (3+3) (progresión BQ del 22,5% y 15,8% respectivamente).

### 3.2 Asociación entre el número de cilindros positivos, porcentaje de afectación tumoral y bilateralidad de la afectación tumoral.

En las siguientes dos tablas se muestran la asociación entre estas variables.

		N	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
<b>Nº Cilindros positivos</b>	No Progresión	234	2,692	2,02966	2,4309	2,9537
	Progresión	62	4,193	2,89057	3,4595	4,9276
	Total	296	3,006	2,31428	2,7420	3,2715
<b>Porcentaje tumoral</b>	No Progresión	234	22,43	16,91382	20,2575	24,6143
	Progresión	62	34,94	24,08804	28,8290	41,0635
	Total	296	25,05	19,28566	22,8502	27,2624

Afectación biópsica	PROGRESION BQ		Total
	No Progresión	Progresión	
Unilateral	156 85,2%	27 14,8%	183 100,0%
Bilateral	78 69,0%	35 31,0%	113 100,0%
Total	234 79,1%	62 20,9%	296 100,0%

Chi cuadrado  $p=0,001$ . OR 2,59 IC 95% 1,46 - 4,58.

El análisis comparativo de medias (ANOVA) muestra asociación significativa ( $p=0,000$ ) entre las variables de volumen tumoral (número de cilindros positivos y porcentaje de afectación tumoral) y la progresión BQ, observando que los pacientes con progresión BQ muestran mayor número de cilindros positivos (4,1 +/- 2,8) y un mayor porcentaje de afectación tumoral (35 +/- 24).

El análisis bivalente muestra asociación significativa entre la afectación uni/bilateral bióptica y la progresión BQ (Chi cuadrado  $p=0,001$ . OR 2,59 IC 95% 1,46 - 4,58), observando que los pacientes con afectación bilateral presentan mayor progresión BQ (31% vs 14,8%).

3.3 Asociación entre el score Gleason de la pieza quirúrgica y la progresión BQ. En la siguiente tabla se muestra la asociación entre estas dos variables.

Score Gleason	PROGRESION BQ		Total
	No Progresión	Progresión	
6	155 92,3%	13 7,7%	168 100,0%
7 (3+4)	58 92,1%	5 7,9%	63 100,0%
7 (4+3)	11 26,2%	31 73,8%	42 100,0%
$\geq 8$	10 43,5%	13 56,5%	23 100,0%
Total	234 79,1%	62 20,9%	296 100,0%

El análisis bivalente muestra asociación significativa entre el score Gleason de la pieza quirúrgica y la progresión BQ (Chi cuadrado  $p=0,000$ .), observando un peor perfil oncológico en los pacientes con score Gleason 7 (4+3) y  $\geq 8$  (73% y 57% de progresión BQ, respectivamente) frente a aquellos con score Gleason 7 (3+4) y 6 (3+3) (progresión BQ del 8% y 7,7%, respectivamente).

### 3.4 Asociación entre la presencia y grado del patrón terciario en la pieza quirúrgica y la progresión BQ.

En la siguiente tabla se muestra la asociación entre estas dos variables.

Patrón terciario	PROGRESION BQ		Total
	No Progresión	Progresión	
4	1 100,0%	0 0,0%	1 100,0%
5	1 14,3%	6 85,7%	7 100,0%
Total	2 25,0%	6 75,0%	8 100,0%

No existe asociación significativa entre estas dos variables (Chi cuadrado  $p=0,250$ .)

### 3.5 Asociación entre los grupos pronósticos ISUP 2014 (pieza quirúrgica) y la progresión BQ.

En la siguiente tabla se muestra la asociación entre estas dos variables.

ISUP 2014	PROGRESION BQ		Total
	No Progresión	Progresión	
1	155 92,3%	13 7,7%	168 100,0%
2	58 92,1%	5 7,9%	63 100,0%
3	11 26,2%	31 73,8%	42 100,0%
4	4 36,4%	7 63,6%	11 100,0%
5	6 50,0%	6 50,0%	12 100,0%
Total	234 79,1%	62 20,9%	296 100,0%

El análisis bivalente muestra asociación significativa entre los grupos pronósticos ISUP 2014 y la progresión BQ (Chi cuadrado  $p=0,000$ .), observando un peor perfil oncológico en los pacientes de los grupos 3, 4 y 5 (73%, 63% y 50% de progresión BQ, respectivamente) frente a los de los grupos 1 y 2 (progresión BQ del 7,7% y 8%, respectivamente).

## 3.6 Asociación entre el estadiaje patológico y la progresión BQ.

En la siguiente tabla se muestra la asociación entre estas dos variables.

pT	PROGRESION BQ		Total
	No Progresión	Progresión	
pT2a	40 95,2%	2 4,8%	42 100,0%
pT2b	19 79,2%	5 20,8%	24 100,0%
pT2c	147 87,5%	21 12,5%	168 100,0%
pT3a	24 58,5%	17 41,5%	41 100,0%
pT3b	3 15,8%	16 84,2%	19 100,0%
pT4	0 0,0%	1 100,0%	1 100,0%
Total	233 79,0%	62 21,0%	295 100,0%

El análisis bivalente muestra asociación significativa entre el estadiaje patológico y la progresión BQ (Chi cuadrado  $p=0,000.$ ), observando un peor perfil oncológico en los pacientes con enfermedad no órgano-confinada, con una progresión BQ del 41% en pT3a y del 84,2% en pT3b.

### 3.7 Asociación entre la infiltración de vesículas seminales (VVSS) y la progresión BQ.

En la siguiente tabla se muestra la asociación entre estas dos variables.

Infiltración VVSS	PROGRESION BQ		Total
	No Progresión	Progresión	
No	230 83,3%	46 16,7%	276 100,0%
Si	3 15,8%	16 84,2%	19 100,0%
Total	233 79,0%	62 21,0%	295 100,0%

El análisis bivariante muestra asociación significativa entre la infiltración de vesículas seminales y la progresión BQ (Chi cuadrado  $p=0,000$ . OR 26 IC 95% 7,46 - 95,25), observando un peor perfil oncológico en los pacientes con infiltración de VVSS (progresión BQ del 84% vs 16,7%).

### 3.8 Asociación entre márgenes quirúrgicos y progresión BQ.

En la siguiente tabla se muestra la asociación entre estas dos variables.

Margen	PROGRESION BQ		Total
	No Progresión	Progresión	
Negativo	168 85,3%	29 14,7%	197 100,0%
Positivo	66 66,7%	33 33,3%	99 100,0%
Total	234 79,1%	62 20,9%	296 100,0%

El análisis bivariante muestra asociación significativa entre los márgenes quirúrgicos y la progresión BQ (Chi cuadrado  $p=0,000$ . OR 2,89 IC 95% 1,631-5,144), observando mayor progresión BQ en los pacientes con márgenes positivos (33,3% vs 14,7%).

3.9 Asociación entre localización de los márgenes quirúrgicos y progresión BQ. En la siguiente tabla se muestra la asociación entre estas dos variables.

Localización	PROGRESION BQ		Total
	No Progresión	Progresión	
Anterior	9 64,3%	5 35,7%	14 100,0%
Posterior	5 41,7%	7 58,3%	12 100,0%
Lateral	3 50,0%	3 50,0%	6 100,0%
Ápex	47 77,0%	14 23,0%	61 100,0%
Total	64 68,8%	29 31,2%	93 100,0%

No existe asociación significativa entre estas dos variables (Chi cuadrado  $p=0,06$ ).

### 3.10 Asociación entre la multifocalidad de los márgenes quirúrgicos y progresión BQ.

En la siguiente tabla se muestra la asociación entre estas dos variables.

Multifocalidad	PROGRESION BQ		Total
	No Progresión	Progresión	
Unifocal	63 70,8%	26 29,2%	89 100,0%
Multifocal	2 22,2%	7 77,8%	9 100,0%
Total	65 66,3%	33 33,7%	98 100,0%

El análisis bivariante muestra asociación significativa entre la multifocalidad y extensión de los márgenes quirúrgicos y la progresión BQ (Chi cuadrado  $p=0,004$ . OR 8,481 IC95% 1,651-43,568), observando mayor progresión BQ en los pacientes con márgenes positivos multifocales (77,8% vs 29,2%).

### 3.11 Asociación entre la afectación ganglionar y progresión BQ.

En la siguiente tabla se muestra la asociación entre estas dos variables.

Afectación ganglionar	PROGRESION BQ		Total
	No Progresión BQ	Progresión BQ	
No	17 68,0%	8 32,0%	25 100,0%
si	1 33,3%	2 66,7%	3 100,0%
Total	18 64,3%	10 35,7%	28 100,0%

No existe asociación significativa entre estas dos variables (Chi cuadrado

p=0,284).

### 3.12 Asociación entre la infiltración perineural y progresión BQ.

En la siguiente tabla se muestra la asociación entre estas dos variables.

Infiltración perineural	PROGRESION BQ		Total
	No Progresión	Progresión	
No	185 87,7%	26 12,3%	211 100,0%
Si	49 57,6%	36 42,4%	85 100,0%
Total	234 79,1%	62 20,9%	296 100,0%

El análisis bivariante muestra asociación significativa entre la infiltración perineural y la progresión BQ (Chi cuadrado p=0,000. OR 5,228 IC 95% 2,884-9,475), observando mayor progresión BQ en los pacientes con infiltración perineural (42,4% vs 12,3%).

## 3.13 Asociación entre la invasión linfovascular y progresión BQ.

En la siguiente tabla se muestra la asociación entre estas dos variables.

Invasión linfovascular	PROGRESION BQ		Total
	No Progresión	Progresión	
No	227 82,2%	49 17,8%	276 100,0%
Si	7 36,8%	12 63,2%	19 100,0%
Total	234 79,3%	61 20,7%	295 100,0%

El análisis bivalente muestra asociación significativa entre la invasión linfovascular y la progresión BQ (Chi cuadrado  $p=0,000$ . OR 7,942 IC 95% 2,975-21,202), observando mayor progresión BQ en los pacientes con invasión linfovascular (63,2% vs 17,8%).

#### 4. Estudio de asociación entre los factores clínicos y bioquímicos con la progresión metastásica. Análisis bivalente.

4.1 Asociación entre la media de edad, PSA, densidad de PSA y volumen prostático con la progresión metastásica.

Los resultados de la asociación son representados en la siguiente tabla.

		N	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
<b>EDAD</b>	No	278	62,07	5,881	61,37	62,76
	oseas	7	61,00	6,506	54,98	67,02
	Total	285	62,04	5,887	61,36	62,73
<b>PSA</b>	No	298	8,346	6,0498	7,656	9,036
	oseas	7	10,543	5,4644	5,489	15,597
	Total	305	8,396	6,0378	7,716	9,077
<b>Volumen prostático</b>	No	283	42,4435	28,85943	39,0666	45,8203
	oseas	6	56,3333	17,71628	37,7412	74,9254
	Total	289	42,7318	28,72108	39,4065	46,0571
<b>Densidad de PSA</b>	No	273	,2420	,18555	,2199	,2641
	oseas	6	,2207	,16203	,0507	,3907
	Total	279	,2415	,18484	,2197	,2633

#### ANOVA de un factor

	Sig.
EDAD	,636
PSA	,342
Volumen prostático	,242
Densidad de PSA	,781

El estudio comparativo de medias no muestra asociación significativa entre las variables estudiadas y la progresión metastásica.

#### 4.2 Asociación entre grupos etarios, rangos de PSA y estadio clínico con la progresión metastásica.

Los resultados de la asociación son representados en la siguientes tablas.

Edad	Metástasis		Total
	No	Óseas	
Menor/Igual 65 años	184 96,8%	6 3,2%	190 100,0%
Mayor de 65 años	100 99,0%	1 1,0%	101 100,0%
Total	284 97,6%	7 2,4%	291 100,0%

Rangos de PSA (ng/ml)	Metástasis		Total
	No	Oseas	
$\leq 10$	224 98,2%	4 1,8%	228 100,0%
10 - 20	68 97,1%	2 2,9%	70 100,0%
$\geq 20$	6 85,7%	1 14,3%	7 100,0%
Total	298 97,7%	7 2,3%	305 100,0%

Estadía je clínico	Metástasis		Total
	No	Oseas	
No palpable	256 98,8%	3 1,2%	259 100,0%
Palpable	42 91,3%	4 8,7%	46 100,0%
Total	298 97,7%	7 2,3%	305 100,0%

El análisis bivalente no muestra asociación significativa entre los dos grupos etarios establecidos en nuestra cohorte y la progresión metastásica. Observamos una tendencia significativa (Chi cuadrado  $p=0,08$ ) entre los niveles de PSA y la progresión metastásica, con un mayor porcentaje de progresión en pacientes con PSA > 20 ng/ml (14,3% vs 2,9% vs 1,8%).

Si existe una asociación significativa entre el estadio clínico y la progresión metastásica (Chi cuadrado  $p=0,011$ . OR 8,127 IC 95% 1,756-37,611), observando un mayor porcentaje de progresión en los tumores palpables (8,7% vs 1,2%).

## 5. Estudio de asociación entre los factores patológicos con la progresión metastásica. Análisis bivariante.

Se procede a realizar un análisis de asociación entre todas las variables patológicas a estudio, tanto las relacionadas con la biopsia prostática como con la pieza quirúrgica, de forma análoga al realizado con la progresión bioquímica. A continuación se detallan únicamente aquellas asociaciones que han mostrado significación estadística.

### 5.1 Asociación entre el score Gleason de la pieza quirúrgica y la progresión metastásica.

Los resultados de la asociación son representados en la siguiente tabla.

Score Gleason	Metástasis		Total
	No	Oseas	
6	171 100,0%	0 0,0%	171 100,0%
7 (3+4)	66 100,0%	0 0,0%	66 100,0%
7 (4+3)	40 90,9%	4 9,1%	44 100,0%
$\geq 8$	20 87,0%	3 13,0%	23 100,0%
Total	297 97,7%	7 2,3%	304 100,0%

El análisis bivariante muestra una asociación significativa entre el score Gleason de la biopsia y la progresión metastásica (Chi cuadrado  $p=0,000$ ), observando que los score Gleason 7 (4+3) y  $\geq 8$  presentan un mayor porcentaje de progresión (9,1% y 13%, respectivamente).

## 5.2 Asociación entre los grupos pronósticos ISUP 2014 de la pieza quirúrgica y la progresión metastásica.

Los resultados de la asociación son representados en la siguiente tabla.

ISUP 2014	Metástasis		Total
	No	Oseas	
1	171 100,0%	0 0,0%	171 100,0%
2	66 100,0%	0 0,0%	66 100,0%
3	40 90,9%	4 9,1%	44 100,0%
4	9 81,8%	2 18,2%	11 100,0%
5	11 91,7%	1 8,3%	12 100,0%
Total	297 97,7%	7 2,3%	304 100,0%

El análisis bivariante muestra una asociación significativa entre los grupos pronósticos ISUP 2014 y la progresión metastásica (Chi cuadrado  $p=0,000$ ), observando que los grupos 3, 4 y 5 presentan un mayor porcentaje de progresión (9,1%, 18,2% y 8,3%, respectivamente).

## 5.3 Asociación entre el estadio patológico y la progresión metastásica.

Los resultados de la asociación son representados en la siguiente tabla.

pT	Metástasis		Total
	No	Oseas	
pT2a	43 100,0%	0 0,0%	43 100,0%
pT2b	24 100,0%	0 0,0%	24 100,0%
pT2c	172 98,3%	3 1,7%	175 100,0%
pT3a	41 97,6%	1 2,4%	42 100,0%
pT3b	16 84,2%	3 15,8%	19 100,0%
pT4	1 100,0%	0 0,0%	1 100,0%
Total	297 97,7%	7 2,3%	304 100,0%

El análisis bivariante muestra una asociación significativa entre el estadio patológico y la progresión metastásica (Chi cuadrado  $p=0,004$ ), observando que la enfermedad no órgano-confinada presenta un mayor porcentaje de progresión (pT3a 2,4%, pT3b 15,8%).

#### 5.4 Asociación entre la infiltración de vesículas seminales y la progresión metastásica.

Los resultados de la asociación son representados en la siguiente tabla.

Infiltración de VVSS	Metástasis		Total
	No	Oseas	
No	281 98,6%	4 1,4%	285 100,0%
Si	16 84,2%	3 15,8%	19 100,0%
Total	297 97,7%	7 2,3%	304 100,0%

El análisis bivalente muestra una asociación significativa entre la infiltración de vesículas seminales y la progresión metastásica (Chi cuadrado  $p=0,005$ . OR 13,172 IC 95% 2,715 - 63,913), observando que los pacientes con infiltración de vesículas seminales presentan mayor porcentaje de enfermedad metastásica (15,8% vs 1,4%).

#### 5.5 Asociación entre la infiltración perineural y la progresión metastásica.

Los resultados de la asociación son representados en la siguiente tabla.

Infiltración perineural	Metástasis		Total
	No	Oseas	
No	218 99,1%	2 0,9%	220 100,0%
Si	80 94,1%	5 5,9%	85 100,0%
Total	298 97,7%	7 2,3%	305 100,0%

El análisis bivariante muestra una asociación significativa entre la infiltración perineural y la progresión metastásica (Chi cuadrado  $p=0,020$ . OR 6,813 IC 95% 1,296 - 35,819), observando que los pacientes con infiltración perineural presentan mayor porcentaje de enfermedad metastásica (5,9% vs 0,9%).

#### 5.6 Asociación entre la invasión linfovascular y la progresión metastásica.

Los resultados de la asociación son representados en la siguiente tabla.

Invasión linfovascular	Metástasis		Total
	No	Oseas	
No	280 98,6%	4 1,4%	284 100,0%
Si	17 85,0%	3 15,0%	20 100,0%
Total	297 97,7%	7 2,3%	304 100,0%

El análisis bivariante muestra una asociación significativa entre la invasión linfovascular y la progresión metastásica (Chi cuadrado  $p=0,007$ . OR 13,353 IC 95% 2,557 - 59,672), observando que los pacientes con invasión linfovascular presentan un mayor porcentaje de progresión (15% vs 1,4%).

**6. Estudio de asociación entre los principales factores patológicos pronósticos relacionados con la pieza quirúrgica: márgenes quirúrgicos, estadiaje patológico, score Gleason de la pieza quirúrgica, infiltración perineural e invasión linfovascular.**

6.1 Asociación entre el estadiaje patológico y el score Gleason de la pieza quirúrgica en nuestra cohorte.

Los resultados de la asociación son representados en la siguiente tabla.

Estadiaje patológico	Score Gleason de la pieza				Total
	≤ 6	7 (3+4)	7 (4+3)	≥ 8	
pT2a	39 90,7%	2 4,7%	1 2,3%	1 2,3%	43 100,0%
pT2b	19 79,2%	3 12,5%	2 8,3%	0 0,0%	24 100,0%
pT2c	97 55,4%	49 28,0%	19 10,9%	10 5,7%	175 100,0%
pT3a	13 31,0%	10 23,8%	13 31,0%	6 14,3%	42 100,0%
pT3b	2 10,5%	2 10,5%	9 47,4%	6 31,6%	19 100,0%
pT4	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 100,0%	1 100,0%

Se observa una asociación significativa (Chi cuadrado  $p=0,000$ ) entre estas dos variables, de tal modo que la enfermedad no órgano-confinada presenta tumores de mayor grado y score Gleason. Así, en los pT3a observamos un 31% de score Gleason 7 (4+3) y un 14,3% de score Gleason  $\geq 8$  y en los pT3b un 47,4% de score Gleason 7 (4+3) y un 31,6% de score Gleason  $\geq 8$ .

## 6.2 Asociación entre el estadiaje patológico y la infiltración perineural.

Los resultados de la asociación son representados en la siguiente tabla.

Estadiaje patológico	Infiltración Perineural		Total
	No	Si	
pT2a	42 97,7%	1 2,3%	43 100,0%
pT2b	20 83,3%	4 16,7%	24 100,0%
pT2c	129 73,3%	47 26,7%	176 100,0%
pT3a	22 52,4%	20 47,6%	42 100,0%
pT3b	7 36,8%	12 63,2%	19 100,0%
pT4	0 0,0%	1 100,0%	1 100,0%

Se observa una asociación significativa (Chi cuadrado  $p=0,000$ ) entre estas dos variables, de tal modo que la enfermedad no órgano-confinada presenta un mayor porcentaje de infiltración perineural. Así, en los pT3a observamos un 47,6% de infiltración y en los pT3b un 63,2%.

## 6.3 Asociación entre el estadiaje patológico y la invasión linfovascular.

Los resultados de la asociación son representados en la siguiente tabla.

Estadiaje patológico	Invasión Linfovascular		Total
	No	Si	
pT2a	43 100,0%	0 0,0%	43 100,0%
pT2b	24 100,0%	0 0,0%	24 100,0%
pT2c	164 93,7%	11 6,3%	175 100,0%
pT3a	35 83,3%	7 16,7%	42 100,0%
pT3b	16 84,2%	3 15,8%	19 100,0%
pT4	1 100,0%	0 0,0%	1 100,0%

Se observa una asociación significativa (Chi cuadrado  $p=0,000$ ) entre estas dos variables, de tal modo que la enfermedad no órgano-confinada presenta un mayor porcentaje de invasión linfovascular. Así, en los pT3a observamos un 16,7% de infiltración y en los pT3b un 15,8%.

6.4 Asociación entre el score Gleason de la pieza quirúrgica y la infiltración perineural.

Los resultados de la asociación son representados en la siguiente tabla.

Score Gleason de la pieza	Infiltración Perineural		Total
	No	Si	
$\leq 6$	143 83,6%	28 16,4%	171 100,0%
7 (3+4)	43 65,2%	23 34,8%	66 100,0%
7 (4+3)	17 38,6%	27 61,4%	44 100,0%
$\geq 8$	17 70,8%	7 29,2%	24 100,0%

Se observa una asociación significativa (Chi cuadrado  $p=0,000$ ) entre estas dos variables, de tal modo que los tumores con score Gleason 7 (3+4) y score  $\geq 8$  presentan mayor infiltración perineural (61,4% y 29,2%, respectivamente).

6.5 Asociación entre el score Gleason de la pieza quirúrgica y la invasión linfovascular.

Los resultados de la asociación son representados en la siguiente tabla.

Score Gleason de la pieza	Invasión Linfovascular		Total
	No	Si	
$\leq 6$	167 97,7%	4 2,3%	171 100,0 %
7 (3+4)	59 89,4%	7 10,6%	66 100,0 %
7 (4+3)	36 83,7%	7 16,3%	43 100,0 %
$\geq 8$	21 87,5%	3 12,5%	24 100,0 %

Se observa una asociación significativa (Chi cuadrado  $p=0,003$ ) entre estas dos variables, de tal modo que los tumores con score Gleason 7 (4+3) y score  $\geq 8$  presentan mayor invasión linfovascular (16,3% y 12,5%, respectivamente).

## 6.6. Asociación entre el estadio patológico y los márgenes quirúrgicos.

Los resultados de la asociación son representados en la siguiente tabla.

Estadio patológico	Margen quirúrgico		Total
	Negativo	Positivo	
pT2a	40 93,0%	3 7,0%	43 100,0%
pT2b	20 83,3%	4 16,7%	24 100,0%
pT2c	115 65,3%	61 34,7%	176 100,0%
pT3a	17 40,5%	25 59,5%	42 100,0%
pT3b	9 47,4%	10 52,6%	19 100,0%
pT4	0 0,0%	1 100,0%	1 100,0%

Se observa una asociación significativa (Chi cuadrado  $p=0,000$ ) entre estas dos variables, de tal modo que los tumores con mayor estadio patológico (pT3a y pT3b) presentan mayor porcentaje de márgenes quirúrgicos positivos (59,5% y 52,6%, respectivamente).

6.7 Asociación entre el score Gleason de la pieza y los márgenes quirúrgicos. Los resultados de la asociación son representados en la siguiente tabla.

score Gleason de la pieza	Margen quirúrgico		Total
	Negativo	Positivo	
6	129 75,4%	42 24,6%	171 100,0%
7 (3+4)	43 65,2%	23 34,8%	66 100,0%
7 (4+3)	21 47,7%	23 52,3%	44 100,0%
Mayor/Igual 8	9 37,5%	15 62,5%	24 100,0%

Se observa una asociación significativa (Chi cuadrado  $p=0,000$ ) entre estas dos variables, de tal modo que los tumores con score Gleason 7 (4+3) y score  $\geq 8$  presentan mayor porcentaje de márgenes quirúrgicos positivos (52,3% y 62,5%, respectivamente).

## 7. Estudio de asociación entre los factores clínicos, bioquímicos y patológicos con la progresión bioquímica.

7.1 Estudio de la progresión bioquímica en función del rango de PSA al diagnóstico y el estadiaje clínico.

Los resultados de la asociación son representados en la siguiente tabla.

Rangos PSA			PROGRESION BQ		Total
			No Progresión	Progresión	
<= 10	ESTADIO CLINICO	No palpable	172 86,0%	28 14,0%	200 100,0%
		Palpable	14 60,9%	9 39,1%	23 100,0%
10 - 20	ESTADIO CLINICO	No palpable	38 74,5%	13 25,5%	51 100,0%
		Palpable	6 37,5%	10 62,5%	16 100,0%
>= 20	ESTADIO CLINICO	No palpable	3 60,0%	2 40,0%	5 100,0%
		Palpable	1 100,0%	0 0,0%	1 100,0%
Total	ESTADIO CLINICO	No palpable	213 83,2%	43 16,8%	256 100,0%
		Palpable	21 52,5%	19 47,5%	40 100,0%

Se observa que los pacientes con PSA  $\leq$  10 ng/ml y tumor palpable presentan mayor porcentaje de progresión BQ (39,1% vs 14%) frente a aquellos sin tumor palpable (Chi cuadrado  $p=0,002$ ). Los pacientes con PSA entre 10-20 ng/ml y tumor palpable presentan mayor porcentaje de progresión BQ (62,5% vs

25,5%) frente a aquellos sin tumor palpable (chi cuadrado  $p=0,007$ ). Sin embargo, en el grupo de pacientes con PSA  $\geq 20$  ng/ml no han existido diferencias significativas (Chi cuadrado  $p=0,667$ ).

7.2 Estudio de la progresión bioquímica en función del estadiaje clínico y el score Gleason de la biopsia.

Los resultados de la asociación son representados en la siguiente tabla.

ESTADIO CLINICO		PROGRESION BQ		Total	
		No Progresión	Progresión		
No palpable	Score Gleason	6 (3+3)	169 86,2%	27 13,8%	196 100%
	Biopsia estratificado	7 (3+4)	26 86,7%	4 13,3%	30 100%
		7 (4+3)	9 47,4%	10 52,6%	19 100%
		$\geq 8$	7 77,8%	2 22,2%	9 100%
Palpable	Score Gleason	6 (3+3)	12 63,2%	7 36,8%	19 100%
	Biopsia estratificado	7 (3+4)	5 50,0%	5 50,0%	10 100%
		7 (4+3)	3 33,3%	6 66,7%	9 100%
		$\geq 8$	1 50,0%	1 50,0%	2 100%

Se observa que en los pacientes sin tumor palpable, el score Gleason de la biopsia ha mostrado asociación significativa (Chi cuadrado  $p=0,000$ ) con la

progresión BQ, de tal modo que los score 7 (4+3) y  $\geq 8$  presentan un peor perfil oncológico con una progresión BQ del 52,6% y 22,2%, respectivamente. Sin embargo, esta asociación no ha sido significativa en el subgrupo de tumores palpables ( $p=0,528$ ).

7.3 Estudio de la progresión bioquímica en función del estadiaje patológico y score Gleason de la pieza quirúrgica.

Los resultados de la asociación son representados en la siguiente tabla.

Estadio patológico		PROGRESION BQ		Total	
		No Progresión	Progresión		
pT2a	Score gleason definitivo	6	37 97,4%	1 2,6%	38 100,0%
		7 (3+4)	2 100,0%	0 0,0%	2 100,0%
		7 (4+3)	0 0,0%	1 100,0%	1 100,0%
		Mayor/Igual 8	1 100,0%	0 0,0%	1 100,0%
pT2b	Score gleason definitivo	6	16 84,2%	3 15,8%	19 100,0%
		7 (3+4)	2 66,7%	1 33,3%	3 100,0%
		7 (4+3)	1 50,0%	1 50,0%	2 100,0%
pT2c	Score gleason definitivo	6	90 94,7%	5 5,3%	95 100,0%
		7 (3+4)	44 93,6%	3 6,4%	47 100,0%

pT3a	Score gleason definitivo	7 (4+3)	7 41,2%	10 58,8%	17 100,0%
		Mayor/Igual 8	6 66,7%	3 33,3%	9 100,0%
		6	10 76,9%	3 23,1%	13 100,0%
		7 (3+4)	9 100,0%	0 0,0%	9 100,0%
		7 (4+3)	2 15,4%	11 84,6%	13 100,0%
		Mayor/Igual 8	3 50,0%	3 50,0%	6 100,0%
pT3b	Score gleason definitivo	6	1 50,0%	1 50,0%	2 100,0%
		7 (3+4)	1 50,0%	1 50,0%	2 100,0%
		7 (4+3)	1 11,1%	8 88,9%	9 100,0%
		Mayor/Igual 8	0 0,0%	6 100,0%	6 100,0%

Se observa una asociación significativa (Chi cuadrado  $p=0,000$ ) entre estas dos variables y la progresión bioquímica, a excepción de los tumores con estadio patológico pT3b (Chi cuadrado  $p=0,19$ ). Así, a mayor estadio patológico y score Gleason (sobre todo score 7 (4+3) y score  $\geq 8$ ) mayor porcentaje de progresión BQ.

#### 7.4 Estudio de la progresión bioquímica en función del estadio patológico y los márgenes quirúrgicos.

Los resultados de la asociación son representados en la siguiente tabla.

Estadio patológico		PROGRESION BQ		Total
		No Progresión	Progresión	
pT2a	Negativo	37	2	39
	Margen quirúrgico	94,9%	5,1%	100,0%
	Positivo	3	0	3
		100,0%	0,0%	100,0%
pT2b	Negativo	16	4	20
	Margen quirúrgico	80,0%	20,0%	100,0%
	Positivo	3	1	4
		75,0%	25,0%	100,0%
pT2c	Negativo	100	11	111
	Margen quirúrgico	90,1%	9,9%	100,0%
	Positivo	47	10	57
		82,5%	17,5%	100,0%
pT3a	Negativo	12	5	17
	Margen quirúrgico	70,6%	29,4%	100,0%
	Positivo	12	12	24
		50,0%	50,0%	100,0%
pT3b	Negativo	2	7	9
	Margen quirúrgico	22,2%	77,8%	100,0%
	Positivo	1	9	10
		10,0%	90,0%	100,0%

No existe asociación significativa entre los márgenes quirúrgicos y la progresión BQ en el análisis estratificado por estadios patológicos (Chi cuadrado  $p>0,05$ ).

7.5 Estudio de la progresión bioquímica en función del score Gleason de la pieza quirúrgica y los márgenes quirúrgicos.

Los resultados de la asociación son representados en la siguiente tabla.

Score Gleason de la pieza			PROGRESION BQ		Total
			No Progresión	Progresión	
6	Margen quirúrgico	Negativo	118 93,7%	8 6,3%	126 100,0%
		Positivo	37 88,1%	5 11,9%	42 100,0%
7 (3+4)	Margen quirúrgico	Negativo	38 92,7%	3 7,3%	41 100,0%
		Positivo	20 90,9%	2 9,1%	22 100,0%
7 (4+3)	Margen quirúrgico	Negativo	7 33,3%	14 66,7%	21 100,0%
		Positivo	4 19,0%	17 81,0%	21 100,0%
≥ 8	Margen quirúrgico	Negativo	5 55,6%	4 44,4%	9 100,0%
		Positivo	5 35,7%	9 64,3%	14 100,0%

No existe asociación significativa entre los márgenes quirúrgicos y la progresión BQ en el análisis estratificado por score Gleason de la pieza quirúrgica (Chi cuadrado  $p>0,05$ ).

### 7.6 Estudio de la progresión bioquímica en función del estadio patológico y la infiltración perineural.

Los resultados de la asociación son representados en la siguiente tabla.

Estadio patológico			PROGRESION BQ		Total
			No Progresión	Progresión	
pT2a	Infiltración Perineural	No	39 95,1%	2 4,9%	41 100,0%
		Si	1 100,0%	0 0,0%	1 100,0%
pT2b	Infiltración Perineural	No	16 80,0%	4 20,0%	20 100,0%
		Si	3 75,0%	1 25,0%	4 100,0%
pT2c	Infiltración Perineural	No	111 91,7%	10 8,3%	121 100,0%
		Si	36 76,6%	11 23,4%	47 100,0%
pT3a	Infiltración Perineural	No	16 76,2%	5 23,8%	21 100,0%
		Si	8 40,0%	12 60,0%	20 100,0%
pT3b	Infiltración Perineural	No	2 28,6%	5 71,4%	7 100,0%
		Si	1 8,3%	11 91,7%	12 100,0%

Se observa que los tumores pT2c y pT3a con infiltración perineural muestran una asociación significativa (Chi cuadrado  $p=0,01$ ) con la progresión

bioquímica frente a aquellos sin infiltración, con un mayor porcentaje de progresión (23,4% y 60%, respectivamente). En el resto de subgrupos no se ha observado esta asociación (Chi cuadrado  $p>0,05$ ).

7.7. Estudio de la progresión bioquímica en función del score Gleason de la pieza y la infiltración perineural.

Los resultados de la asociación son representados en la siguiente tabla.

Score gleason de la pieza			PROGRESION BQ		Total
			No Progresión	Progresión	
6	Infiltración Perineural	No	132 94,3%	8 5,7%	140 100,0%
		Si	23 82,1%	5 17,9%	28 100,0%
7 (3+4)	Infiltración Perineural	No	38 95,0%	2 5,0%	40 100,0%
		Si	20 87,0%	3 13,0%	23 100,0%
7 (4+3)	Infiltración Perineural	No	6 40,0%	9 60,0%	15 100,0%
		Si	5 18,5%	22 81,5%	27 100,0%
≥ 8	Infiltración Perineural	No	9 56,2%	7 43,8%	16 100,0%
		Si	1 14,3%	6 85,7%	7 100,0%

Se observa que los tumores con score Gleason 6 y score Gleason  $\geq 8$  con infiltración perineural muestran mayor porcentaje de progresión BQ (17,9% y 85,7%, respectivamente) frente a aquellos sin infiltración perineural (Chi cuadrado  $p=0,04$ ). En el resto de subgrupos no se ha encontrado significación (Chi cuadrado  $p>0,05$ ).

7.8 Estudio de la progresión bioquímica en función del estadio patológico y la invasión linfovascular.

Los resultados de la asociación son representados en la siguiente tabla.

Estadio patológico			PROGRESION BQ		Total
			No Progresión	Progresión	
pT2a	Invasión Linfovascular	No	40 95,2%	2 4,8%	42 100,0%
		Si	5 55,6%	4 44,4%	9 100,0%
pT2b	Invasión Linfovascular	No	19 79,2%	5 20,8%	24 100,0%
		Si	5 55,6%	4 44,4%	9 100,0%
pT2c	Invasión Linfovascular	No	142 89,9%	16 10,1%	158 100,0%
		Si	5 55,6%	4 44,4%	9 100,0%
pT3a	Invasión Linfovascular	No	22 64,7%	12 35,3%	34 100,0%
		Si	2 28,6%	5 71,4%	7 100,0%
pT3b	Invasión Linfovascular	No	3 18,8%	13 81,2%	16 100,0%
		Si	0 0,0%	3 100,0%	3 100,0%

Se observa que los tumores pT2c y pT3a con invasión linfovascular muestran mayor porcentaje de progresión BQ (44,4% y 71,4%, respectivamente) frente a aquellos sin invasión (Chi cuadrado  $p= 0,01$ ). Estas diferencias no han sido encontradas en el subgrupo pT3b con/sin invasión linfovascular (Chi cuadrado  $p>0,05$ ).

7.9 Estudio de la progresión bioquímica en función del score Gleason de la pieza quirúrgica y la invasión linfovascular.

Los resultados de la asociación son representados en la siguiente tabla.

Score Gleason de la pieza			PROGRESION BQ		Total
			No Progresión	Progresión	
6	Invasión Linfovascular	No	153 93,3%	11 6,7%	164 100,0%
		Si	2 50,0%	2 50,0%	4 100,0%
7 (3+4)	Invasión Linfovascular	No	53 93,0%	4 7,0%	57 100,0%
		Si	5 83,3%	1 16,7%	6 100,0%
7 (4+3)	Invasión Linfovascular	No	11 32,4%	23 67,6%	34 100,0%
		Si	0 0,0%	7 100,0%	7 100,0%
≥ 8	Invasión Linfovascular	No	10 47,6%	11 52,4%	21 100,0%
		Si	0 0,0%	2 100,0%	2 100,0%

Se observa que los tumores con score Gleason 6 (3+3) e invasión linfovascular muestran mayor porcentaje de progresión BQ (50% vs 6,7%) frente a aquellos sin invasión (Chi cuadrado  $p= 0,03$ ). Estas diferencias no han sido encontradas en el resto de subgrupos (Chi cuadrado  $p>0,05$ ), a excepción del score 7 (4+3) en el que existe una tendencia a la significación ( $p=0,06$ ).

## 8. Estudio de asociación entre diversos factores patológicos con la progresión metastásica.

8.1 Estudio de la progresión metastásica en función del estadiaje patológico y score Gleason de la pieza quirúrgica.

Los resultados de la asociación son representados en la siguiente tabla.

Estadio patológico		Enfermedad metastásica		Total	
		No	Oseas		
pT2a	Score gleason definitivo	6	39	39	
			100,0%	100,0%	
		7 (3+4)	2	2	
			100,0%	100,0%	
pT2b	Score gleason definitivo	7 (4+3)	1	1	
			100,0%	100,0%	
		Mayor/Igual 8	1	1	
		100,0%	100,0%		
pT2c	Score gleason definitivo	6	19	19	
			100,0%	100,0%	
		7 (3+4)	3	3	
		100,0%	100,0%		
pT2c	Score gleason definitivo	7 (4+3)	2	2	
			100,0%	100,0%	
		6	97	0	97
		100,0%	0,0%	100,0%	
pT2c	Score gleason definitivo	7 (3+4)	49	0	49
			100,0%	0,0%	100,0%
		7 (4+3)	17	2	19
		89,5%	10,5%	100,0%	

pT3a	Score gleason definitivo	Mayor/Igual 8	8 88,9%	1 11,1%	9 100,0%
		6	13 100,0%	0 0,0%	13 100,0%
		7 (3+4)	10 100,0%	0 0,0%	10 100,0%
		7 (4+3)	13 100,0%	0 0,0%	13 100,0%
		Mayor/Igual 8	5 83,3%	1 16,7%	6 100,0%
pT3b	Score gleason definitivo	6	2 100,0%	0 0,0%	2 100,0%
		7 (3+4)	2 100,0%	0 0,0%	2 100,0%
		7 (4+3)	7 77,8%	2 22,2%	9 100,0%
		Mayor/Igual 8	5 83,3%	1 16,7%	6 100,0%
		Mayor/Igual 8	5 83,3%	1 16,7%	6 100,0%

Se observa que los tumores pT2c y mayor score Gleason (score 7 (4+3) y score  $\geq$  8) en la pieza quirúrgica muestran mayor porcentaje de progresión metastásica (10,5 y 11,1%) (Chi cuadrado  $p= 0,001$ ). Estas diferencias no han sido encontradas en el resto de subgrupos (Chi cuadrado  $p>0,05$ ).

## 8.2 Estudio de la progresión metastásica en función del estadio patológico y la infiltración perineural.

Los resultados de la asociación son representados en la siguiente tabla.

Estadio patológico		Enfermedad metastásica		Total
		No	Oseas	
pT2a	No	42		42
	Infiltración Perineural	100,0%		100,0%
	Si	1		1
		100,0%		100,0%
pT2b	No	20		20
	Infiltración Perineural	100,0%		100,0%
	Si	4		4
		100,0%		100,0%
pT2c	No	126	2	128
	Infiltración Perineural	98,4%	1,6%	100,0%
	Si	46	1	47
		97,9%	2,1%	100,0%
pT3a	No	22	0	22
	Infiltración Perineural	100,0%	0,0%	100,0%
	Si	19	1	20
		95,0%	5,0%	100,0%
pT3b	No	7	0	7
	Infiltración Perineural	100,0%	0,0%	100,0%
	Si	9	3	12
		75,0%	25,0%	100,0%

No existe significación en ningunos de los subgrupos.

8.3. Estudio de la progresión metastásica en función del score Gleason de la pieza quirúrgica y la infiltración perineural.

Los resultados de la asociación son representados en la siguiente tabla.

Score gleason de la pieza			Enfermedad metastásica		Total
			No	Oseas	
6	Infiltración Perineural	No	143		143
			100,0%		100,0%
		Si	28		28
			100,0%		100,0%
7 (3+4)	Infiltración Perineural	No	43		43
			100,0%		100,0%
		Si	23		23
			100,0%		100,0%
7 (4+3)	Infiltración Perineural	No	16	1	17
			94,1%	5,9%	100,0%
		Si	24	3	27
			88,9%	11,1%	100,0%
$\geq 8$	Infiltración Perineural	No	15	1	16
			93,8%	6,2%	100,0%
		Si	5	2	7
			71,4%	28,6%	100,0%

No existe significación en ningunos de los subgrupos.

#### 8.4 Estudio de la progresión metastásica en función del estadiaje patológico y la invasión linfovascular.

Los resultados de la asociación son representados en la siguiente tabla.

Estadio patológico	Enfermedad metastásica		Total
	No	Oseas	
pT2a Invasión Linfovascular No	43 100,0%		43 100,0%
pT2b Invasión Linfovascular No	24 100,0%		24 100,0%
pT2c Invasión Linfovascular	No 162 98,8%	2 1,2%	164 100,0%
	Si 9 90,0%	1 10,0%	10 100,0%
pT3a Invasión Linfovascular	No 34 97,1%	1 2,9%	35 100,0%
	Si 7 100,0%	0 0,0%	7 100,0%
pT3b Invasión Linfovascular	No 15 93,8%	1 6,2%	16 100,0%
	Si 1 33,3%	2 66,7%	3 100,0%

Se observa que los tumores pT3b con invasión linfovascular muestran mayor porcentaje de progresión metastásica (66,7% vs 6,2%) frente a aquellos sin invasión (Chi cuadrado  $p=0,001$ ). Estas diferencias no han sido encontradas en el resto de subgrupos (Chi cuadrado  $p>0,05$ ).

8.5 Estudio de la progresión metastásica en función del score Gleason de la pieza quirúrgica y la invasión linfovascular.

Los resultados de la asociación son representados en la siguiente tabla.

Score gleason de la pieza			Enfermedad metastásica		Total
			No	Oseas	
6	Invasión Linfovascular	No	167		167
			100,0%		100,0%
		Si	4		4
			100,0%		100,0%
7 (3+4)	Invasión Linfovascular	No	59		59
			100,0%		100,0%
		Si	7		7
			100,0%		100,0%
7 (4+3)	Invasión Linfovascular	No	34	2	36
			94,4%	5,6%	100,0%
		Si	5	2	7
			71,4%	28,6%	100,0%
$\geq 8$	Invasión Linfovascular	No	19	2	21
			90,5%	9,5%	100,0%
		Si	1	1	2
			50,0%	50,0%	100,0%

No existe significación en ningunos de los subgrupos.

**9. Determinación de perfiles de pacientes candidatos a progresión bioquímica a partir de los factores pronósticos clínicos, bioquímicos y patológicos. Estudios bivariantes, multivariantes y de supervivencia.**

9.1 Asociación entre el riesgo pretratamiento (D'Amico) y la progresión bioquímica y metastásica.

Los resultados de la asociación son representados en la siguientes tablas.

D'Amico	PROGRESION BQ		Total
	No Progresión	Progresión	
Bajo riesgo	148 89,2%	18 10,8%	166 100,0%
Riesgo Intermedio	75 66,4%	38 33,6%	113 100,0%
Alto Riesgo	11 64,7%	6 35,3%	17 100,0%
Total	234 79,1%	62 20,9%	296 100,0%

La clasificación de los pacientes de nuestra cohorte en los diferentes grupos de riesgo establecidos por D'Amico muestra que los tumores de riesgo intermedio y alto presentan peor perfil oncológico que los de bajo riesgo (Chi cuadrado  $p=0,000$ ). Así, se observa una progresión BQ para los tumores de bajo riesgo del 10,8%, frente al 33,6% y 35,3% para los tumores de riesgo intermedio y alto, respectivamente.

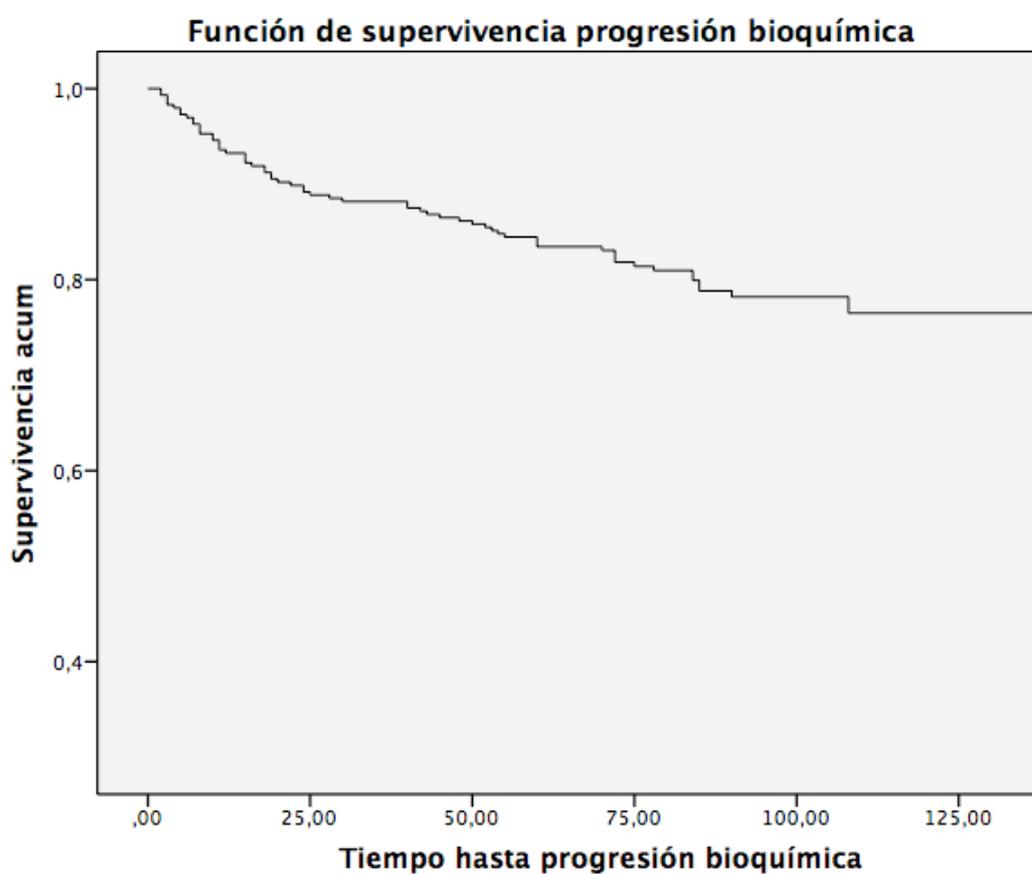
D'Amico	Enfermedad metastásica		Total
	No	Oseas	
Bajo riesgo	169 99,4%	1 0,6%	170 100,0%
Riesgo Intermedio	113 95,8%	5 4,2%	118 100,0%
Alto Riesgo	16 94,1%	1 5,9%	17 100,0%
Total	298 97,7%	7 2,3%	305 100,0%

Asimismo, este peor perfil oncológico de los tumores de riesgo intermedio y alto se observa también en la progresión metastásica (Chi cuadrado  $p=0,023$ ).

9.2 Análisis multivariantes mediante regresión logística y regresión de cox para la determinación de factores pronósticos independientes relacionados con la progresión bioquímica y el tiempo libre de progresión bioquímica.

9.2.1 Determinación de supervivencia libre de progresión bioquímica.

Supervivencia libre de progresión bioquímica		N	Porcentaje
	Evento	62	20,3%
	Censurado	234	76,5%
	Total	296	96,7%
	Casos con valores perdidos	10	3,3%
Total		306	100,0%



Nuestra serie muestra una supervivencia libre de progresión bioquímica del 76,5%.

9.2.2 Análisis multivariante mediante regresión logística para la determinación de factores pronósticos independientes relacionados con la progresión bioquímica.

a) Factores pronósticos pretratamiento (pre cirugía radical).

Se realiza regresión logística para la determinación de un modelo pronóstico de progresión bioquímica así como su evaluación mediante curvas ROC.

Los resultados son representados en la siguiente tabla y Fig. 8.

	B	E.T.	Wald	Sig.	OR	IC 95%	
						Inferior	Superior
- PSA > 10 ng/ml	,681	,345	3,904	<b>,048</b>	<b>1,976</b>	<b>1,005</b>	<b>3,884</b>
- Estadio clínico	,997	,385	6,699	<b>,010</b>	<b>2,711</b>	<b>1,274</b>	<b>5,769</b>
- score Gleason biópsico	,460	,168	7,477	<b>,006</b>	<b>1,584</b>	<b>1,139</b>	<b>2,203</b>
- Nº cilindros positivos	,167	,063	7,103	<b>,008</b>	<b>1,181</b>	<b>1,045</b>	<b>1,335</b>

Prueba de Hosmer y Lemeshow  $p=0,589$ .

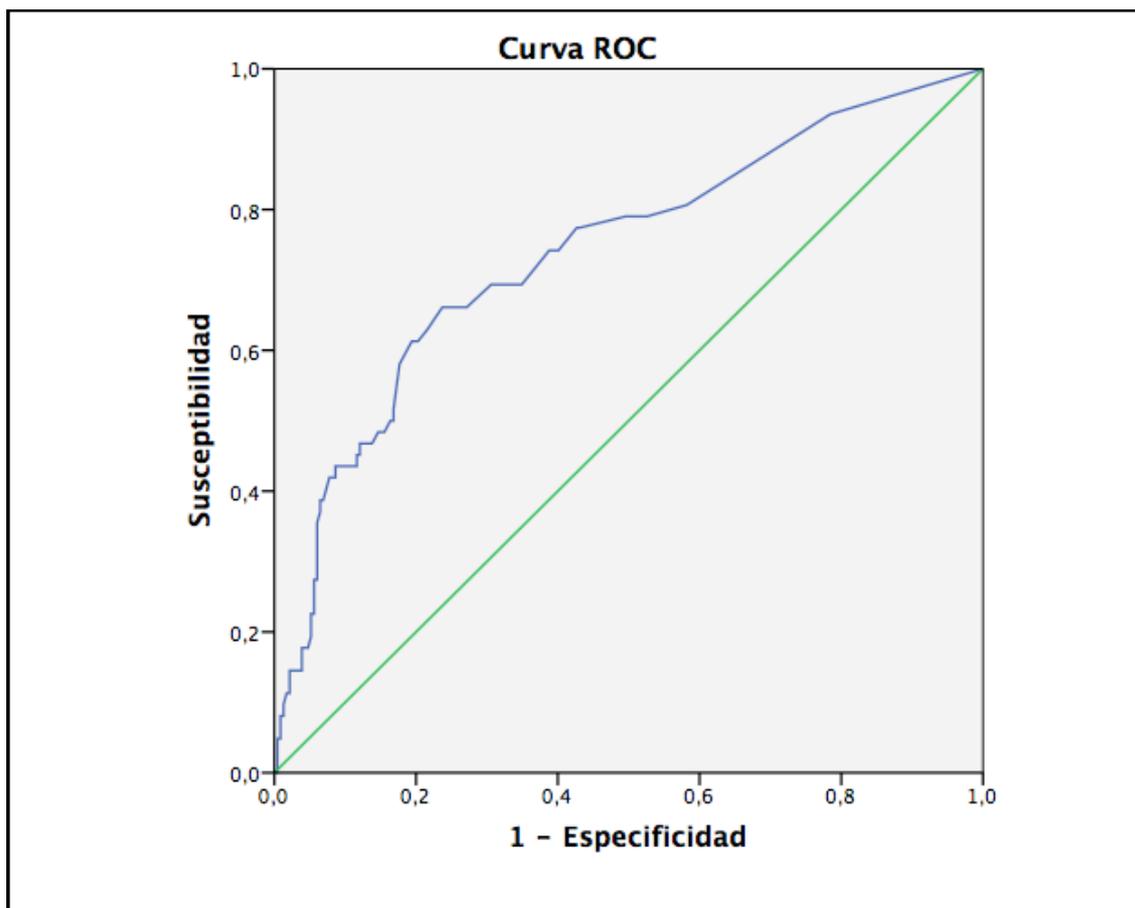


Fig. 8. Curva ROC del modelo pronóstico multivariante de progresión bioquímica para la determinación de factores pronósticos pre-tratamiento.

Los resultados de la regresión logística muestran al PSA > 10 ng/ml (OR 1,976), al estadiaje clínico (OR 2,711), al score Gleason de la biopsia prostática (1,584) y al número de cilindros positivos (OR 1,181) como factores pronósticos independientes de progresión bioquímica. La evaluación de este modelo multivariante mediante curva ROC presenta un área bajo la curva de 0,76 (0,67-0,814).

b) Factores pronósticos post-tratamiento (post cirugía radical).

Se realiza regresión logística para la determinación de un modelo pronóstico de progresión bioquímica así como su evaluación mediante curvas ROC.

Los resultados son representados en la siguiente tabla y Fig. 9.

	B	E.T.	Wald	Sig.	OR	IC 95%	
						Inferior	Superior
- score Gleason de la pieza	,977	,185	27,933	,000	<b>2,655</b>	<b>1,849</b>	<b>3,814</b>
- pT	,574	,233	6,075	,014	<b>1,775</b>	<b>1,125</b>	<b>2,802</b>
- Margen	,304	,370	,677	,411	1,356	,656	2,801
- Infiltración perineural	,830	,386	4,624	,032	<b>2,294</b>	<b>1,076</b>	<b>4,891</b>
- Invasión linfovascular	1,117	,601	3,454	,063	3,056	,941	9,926

Prueba de Hosmer y Lemeshow  $p=0,30$ .

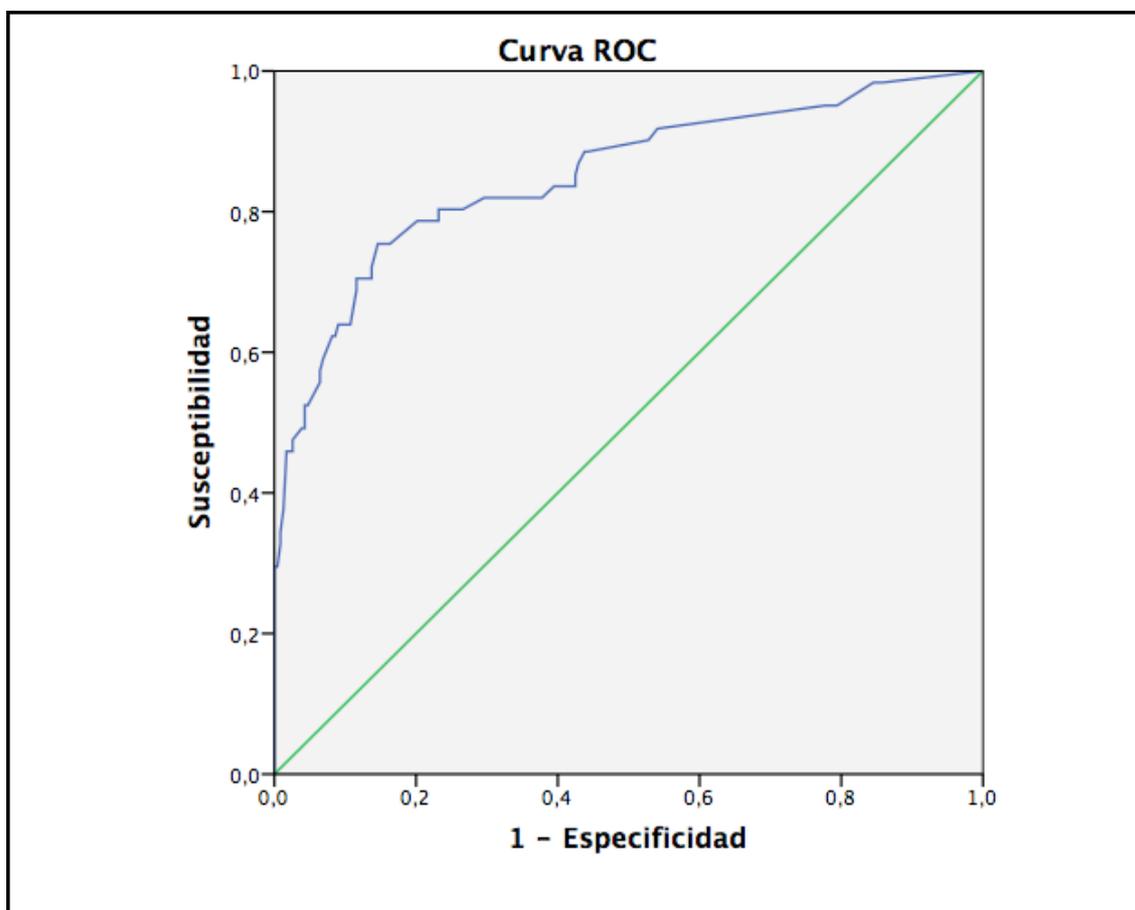


Fig. 9. Curva ROC del modelo pronóstico multivariante de progresión bioquímica para la determinación de factores pronósticos post-tratamiento.

Los resultados de la regresión logística muestran al score Gleason de la pieza quirúrgica (OR 2,65), al estadiaje patológico (OR 1,775) y a la infiltración perineural (OR 2,294) como factores pronósticos independientes de progresión bioquímica. La evaluación de este modelo multivariante mediante curva ROC presenta un área bajo la curva de 0,86 (0,8-0,91).

9.2.3 Análisis multivariante mediante regresión de cox para la determinación de factores pronósticos independientes relacionados con la supervivencia libre progresión bioquímica.

a) Factores pronósticos clínicos y bioquímicos.

Los resultados son representados en la siguiente tabla.

	B	ET	Wald	gl	Sig.	HR	IC 95,0%	
							Inferior	Superior
- <b>Tumor palpable</b>	1,159	,288	16,209	1	<b>,000</b>	<b>3,188</b>	<b>1,813</b>	<b>5,605</b>
- <b>PSA &gt; 10ng/ml</b>	,637	,277	5,274	1	<b>,022</b>	<b>1,890</b>	<b>1,098</b>	<b>3,255</b>
- Edad	-,189	,267	,501	1	,479	,828	,491	1,397

Los resultados de la regresión de Cox muestran a los tumores palpables (HR 3,188) y a los niveles de PSA > 10 ng/ml (HR 1,89) como factores pronósticos independientes de menor supervivencia libre de progresión bioquímica.

b) Factores pronósticos patológicos relacionados con la biopsia prostática.

Los resultados son representados en la siguiente tabla.

	B	ET	Wald	Sig.	HR	IC 95,0%	
						Inferior	Superior
- score Gleason $\leq$ 6			8,753	,013			
- <b>score Gleason &gt; 6</b>	,800	,276	8,417	<b>,004</b>	<b>2,226</b>	<b>1,296</b>	<b>3,823</b>
- Afectación bilateral	,489	,297	2,711	,100	1,631	,911	2,921
- <b>% afectación tumoral</b>	,019	,006	9,462	<b>,002</b>	<b>1,191</b>	<b>1,007</b>	<b>1,311</b>

Los resultados de la regresión de Cox muestran a los tumores con score Gleason en la biopsia > 6 (HR 2,26) y al porcentaje de afectación tumoral biopsico (HR 1,191) como factores pronósticos independientes de menor supervivencia libre de progresión bioquímica.

c) Factores pronósticos patológicos relacionados con la pieza quirúrgica.

Los resultados son representados en la siguiente tabla.

	B	ET	Wald	Sig.	HR	IC 95,0%	
						Inferior	Superior
- <b>score Gleason</b>	,902	,185	23,740	<b>,000</b>	<b>2,464</b>	<b>1,714</b>	<b>3,542</b>
- <b>Márgenes multifocales</b>	1,202	,482	6,224	<b>,013</b>	<b>3,327</b>	<b>1,294</b>	<b>8,554</b>
- <b>Infiltración perineural</b>	1,181	,434	7,412	<b>,006</b>	<b>3,257</b>	<b>1,392</b>	<b>7,622</b>
- <b>Estadio Patológico</b>	1,140	,246	21,484	<b>,000</b>	<b>3,127</b>	<b>1,931</b>	<b>5,063</b>

Los resultados de la regresión de Cox muestran al score Gleason de la pieza quirúrgica (HR 2,464), a los márgenes multifocales (HR 3,32), a la infiltración perineural (HR 3,257) y al estadio patológico (HR 3,127) como factores pronósticos independientes de menor supervivencia libre de progresión bioquímica.

9.2.5 Determinación de curvas de supervivencia mediante Kaplan-Meyer según los principales factores pronósticos independientes de progresión bioquímica.

a) Estadiaje clínico.

Variable a estudio	<b>Sv libre de Progresión</b>	<b>Tiempo medio de Sv libre</b>
<b>Tumor palpable</b>	52,5%	72 meses (57 -87)
<b>Tumor No palpable</b>	83,2%	121 meses (116 - 126)

p=0,000.

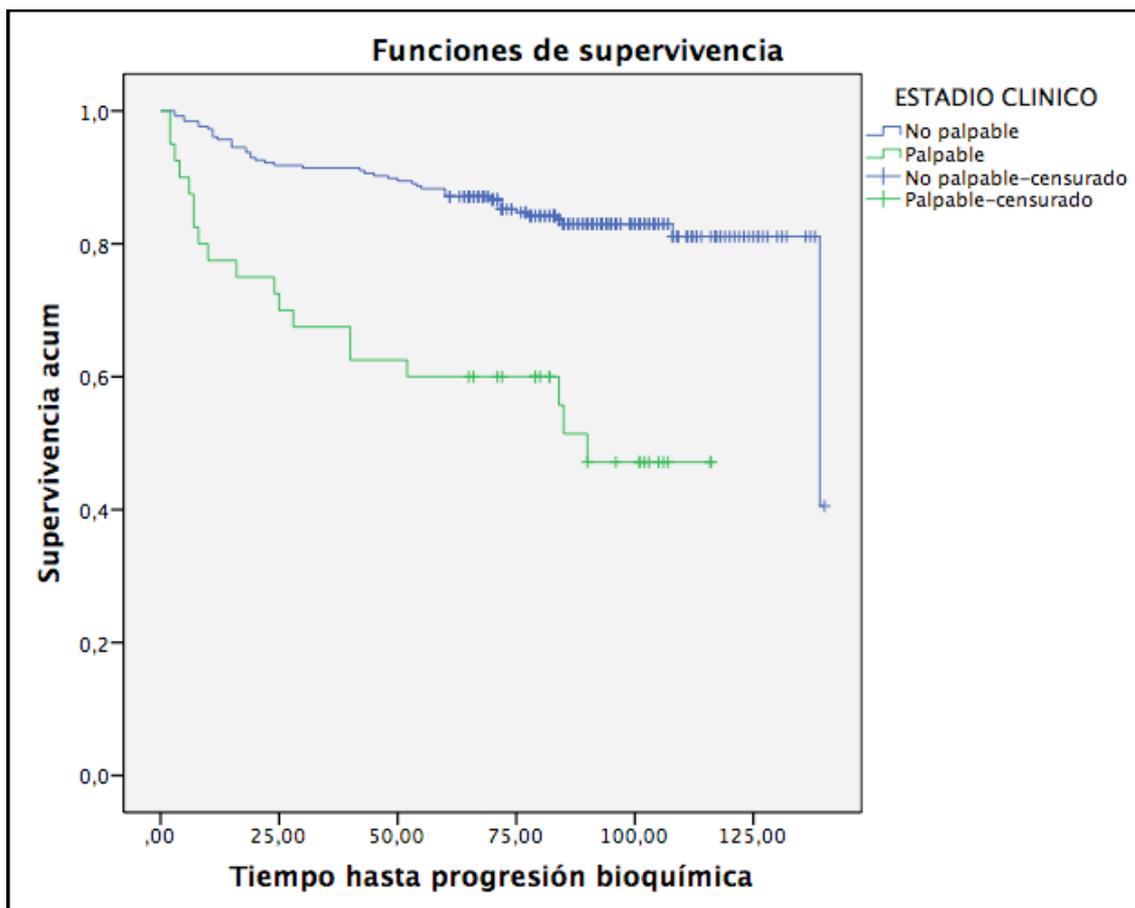


Fig.10. Curva de Sv libre de progresión BQ según estadio clínico.

b) Rangos de PSA.

Variable a estudio	Sv libre de Progresión	Tiempo medio de Sv libre
$\leq 10$ ng/ml	83,4%	121 meses (116-127)
10 - 20 ng/ml	65,7%	87 meses (77 - 97)
$\geq 20$ ng/ml	66%	60 meses (27 - 92)

p=0,000

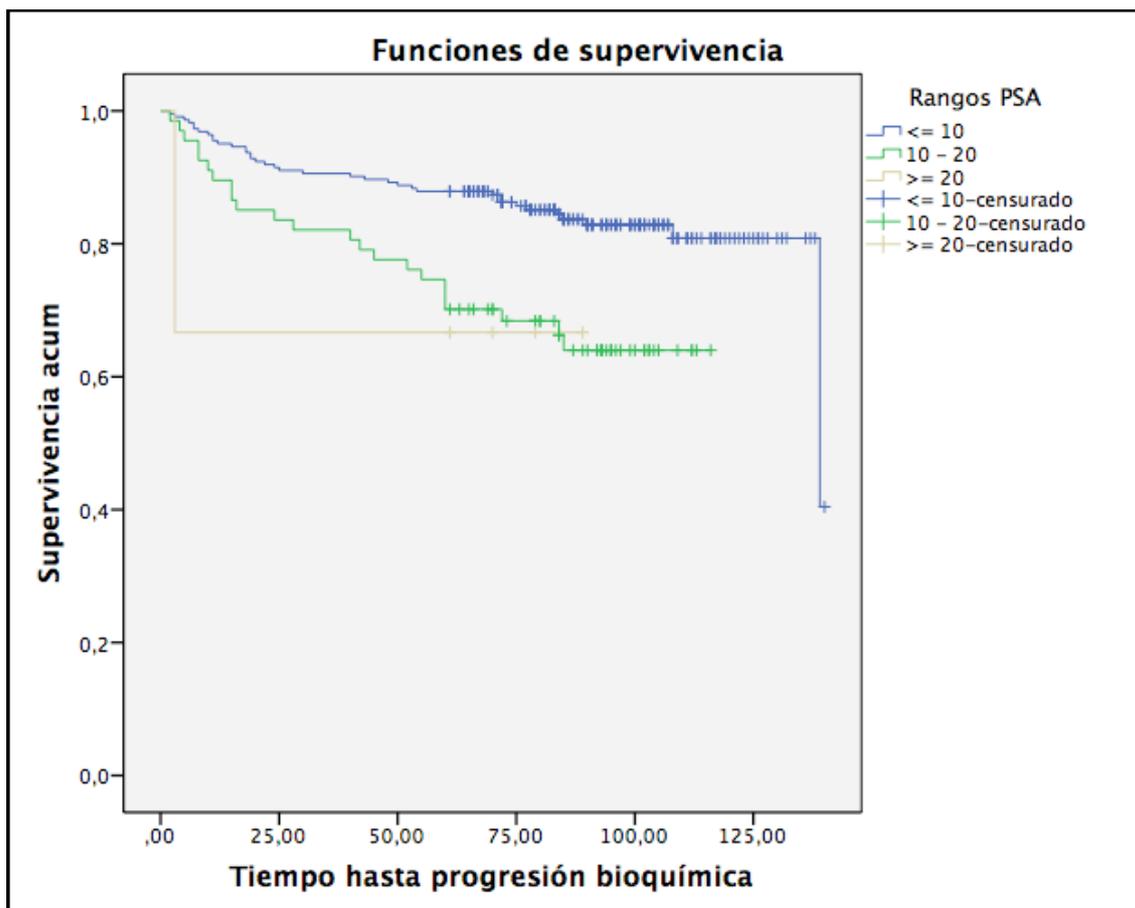


Fig. 11. Curva de Sv libre de progresión BQ según rangos de PSA.

c) Score Gleason de la biopsia prostática.

Variable a estudio	Sv libre de Progresión	Tiempo medio de Sv libre
<b>Score Gleason <math>\leq 6</math></b>	84,2 %	122 meses (117 - 128)
<b>Score Gleason 7 (3+4)</b>	77,5 %	103 meses (89 - 117)
<b>Score Gleason 7 (4+3)</b>	45 %	64 meses (46 - 82)
<b>Score Gleason <math>\geq 8</math></b>	70 %	95 meses (78 - 115)

p=0,000.

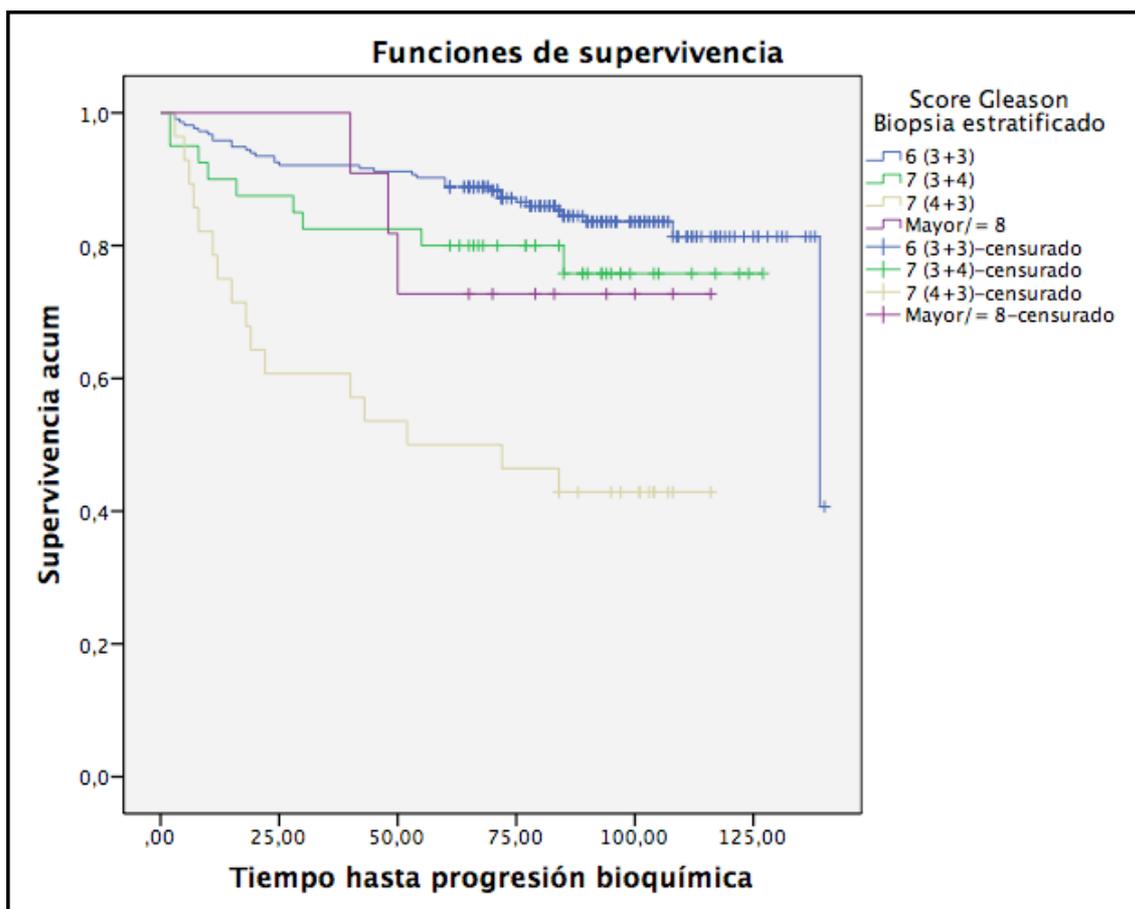


Fig. 12. Curva de Sv libre de progresión BQ según estadio clínico.

d) Afectación bilateral en la biopsia prostática.

Variable a estudio	Sv libre de Progresión	Tiempo medio de Sv libre
<b>Afectación unilateral</b>	85,2%	124 meses (118 -129)
<b>Afectación bilateral</b>	69%	98 meses (89 - 107)

p=0,000.

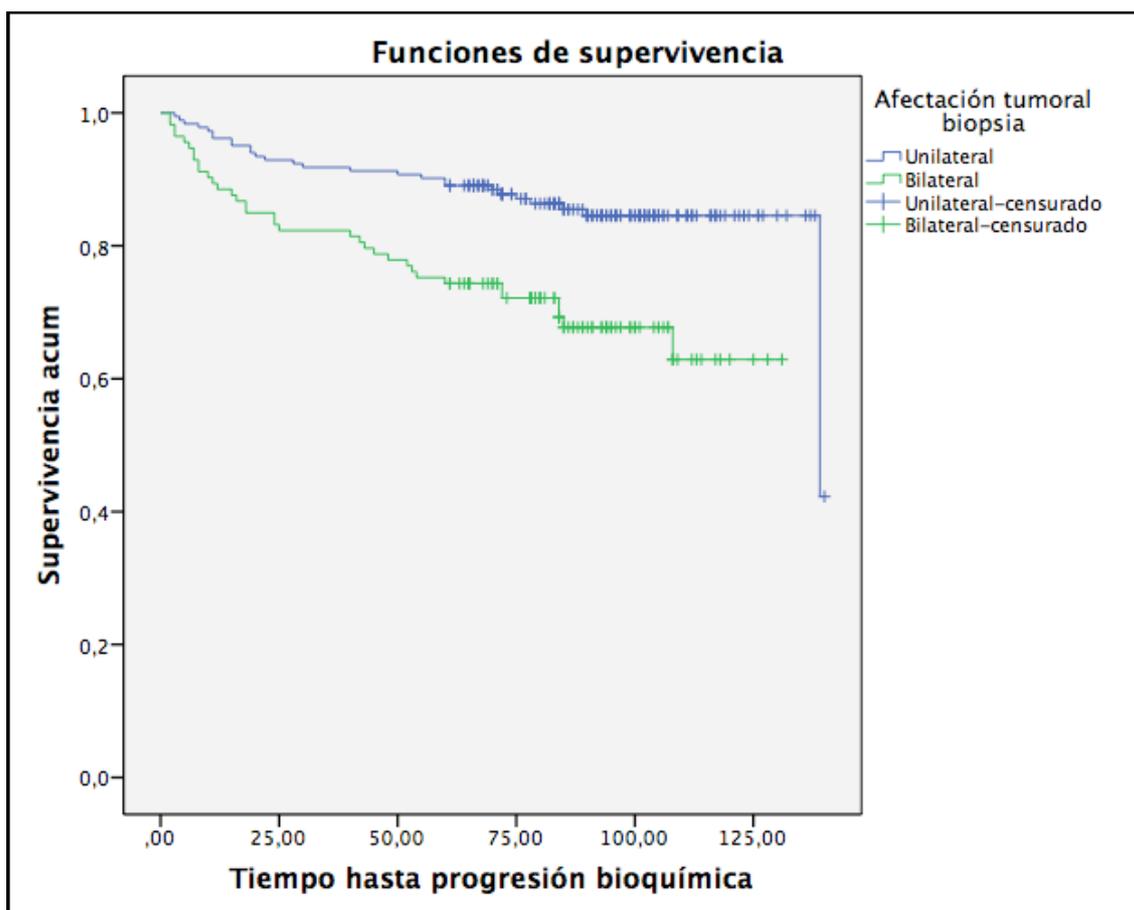


Fig. 13. Curva de Sv libre de progresión BQ según afectación tumoral biopsica.

d) Score Gleason de la pieza quirúrgica.

Variable a estudio	Sv libre de Progresión	Tiempo medio de Sv libre
<b>Score Gleason <math>\leq 6</math></b>	92,3%	132 meses (127 - 136)
<b>Score Gleason 7 (3+4)</b>	92,1%	120 meses (114 - 126)
<b>Score Gleason 7 (4+3)</b>	27%	54 meses (40 - 65)
<b>Score Gleason <math>\geq 8</math></b>	42%	59 meses (37 - 80)

p=0,000

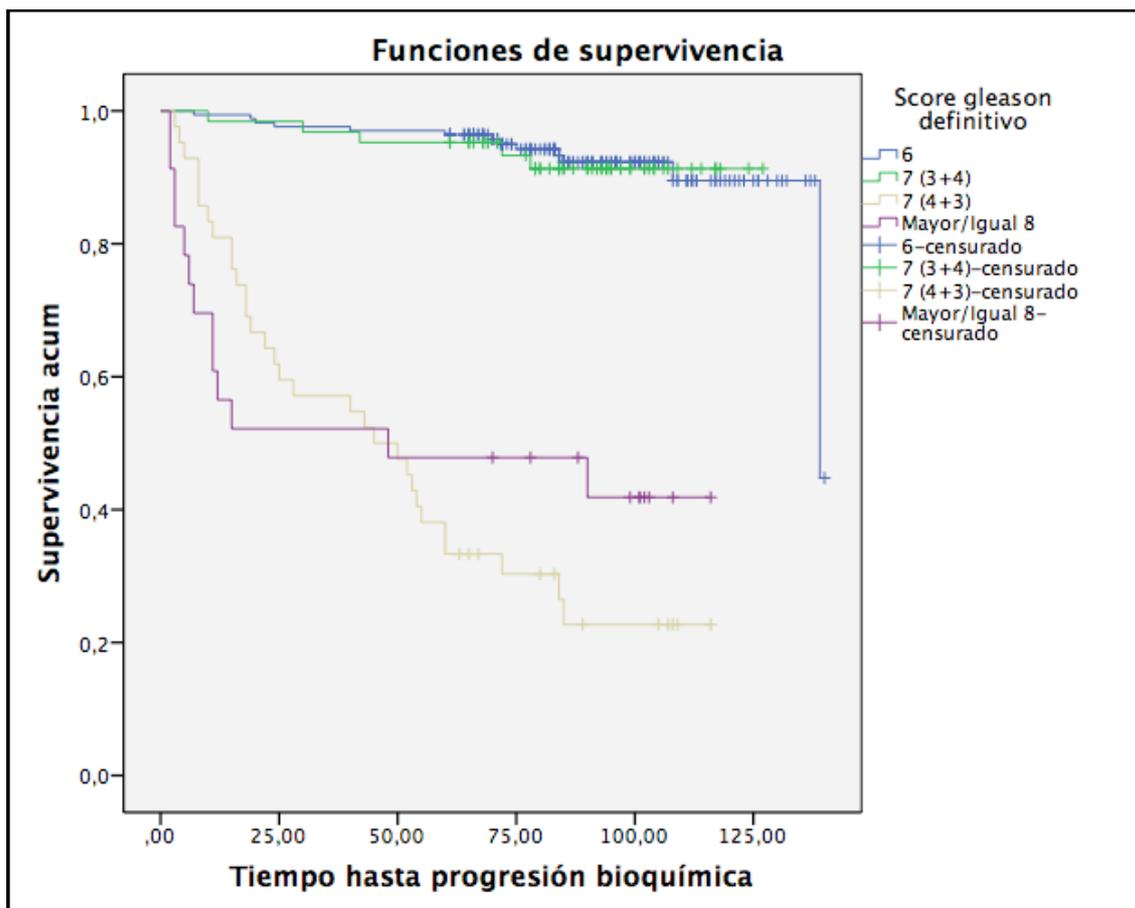


Fig. 14. Curva de Sv libre de progresión BQ según score Gleason definitivo.

e) Multifocalidad de los márgenes quirúrgicos.

Variable a estudio	Sv libre de Progresión	Tiempo medio de Sv libre
<b>Unifocal</b>	70,8%	108 meses (97 - 119)
<b>Multifocal</b>	22,2%	33 meses (7 - 60)

p=0,000

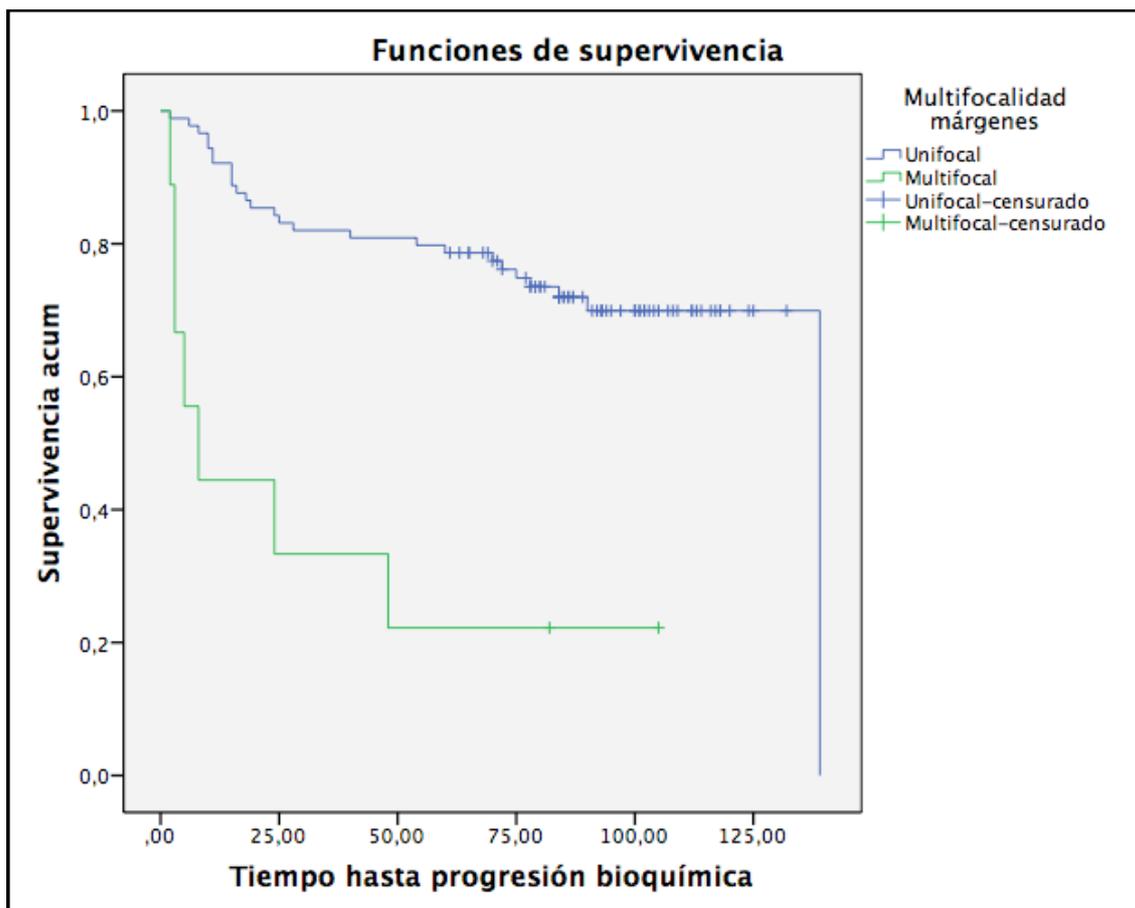


Fig. 15. Curva de Sv libre de progresión BQ según márgenes multifocales.

f) Infiltración perineural.

Variable a estudio	Sv libre de Progresión	Tiempo medio de Sv libre
<b>No infiltración</b>	87,7%	126 meses (121 - 131)
<b>Infiltración</b>	57,6%	75 meses (75 - 97)

p=0,000

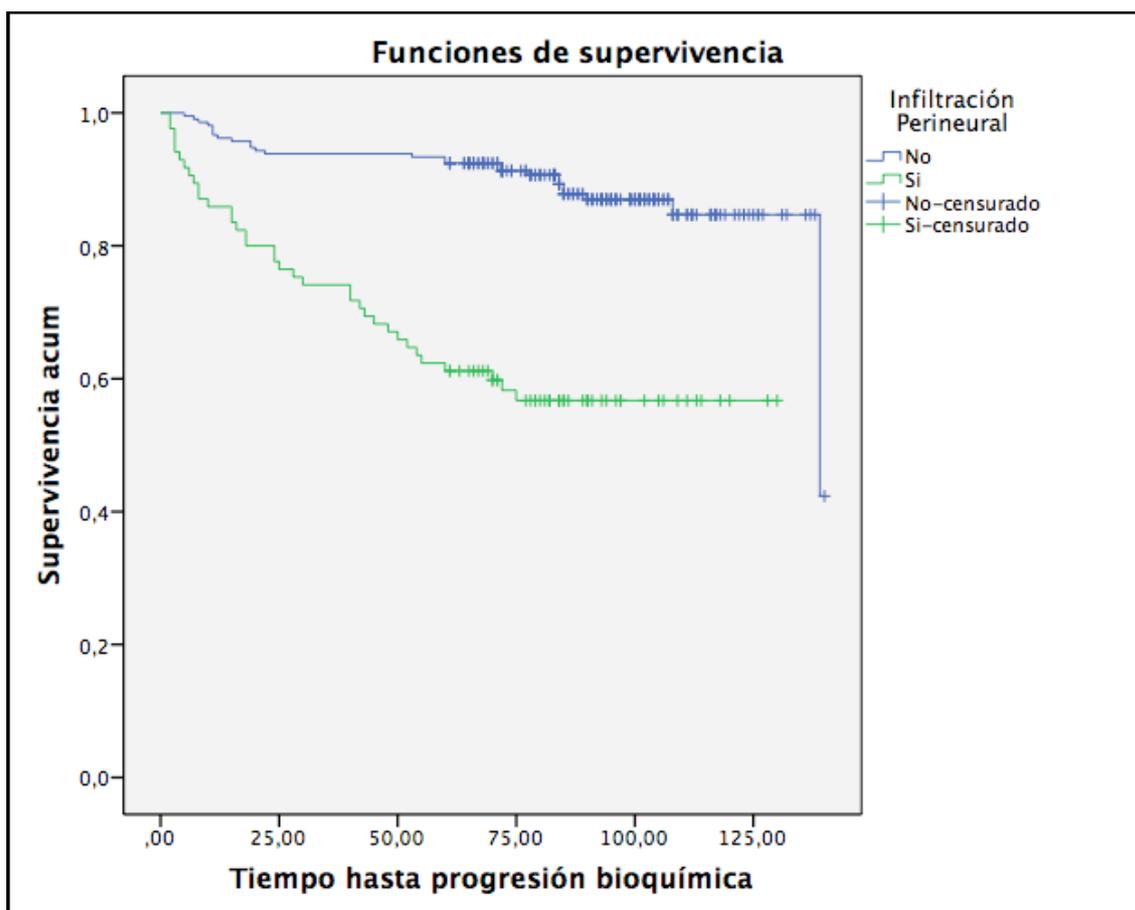


Fig. 16. Curva de Sv libre de progresión BQ según infiltración perineural.

g) Estadio patológico.

Variable a estudio	Sv libre de Progresión	Tiempo medio de Sv libre
<b>pT2a</b>	95,2%	122 meses (118 - 127)
<b>pT2b</b>	80%	116 meses (101 - 132)
<b>pT2c</b>	87%	127 meses ( 121 - 132)
<b>pT3a</b>	58,5%	94 meses (76 - 112)
<b>pT3b</b>	15,8%	29 meses (11 - 46 meses)
<b>pT4</b>	0%	6 meses

p=0,000

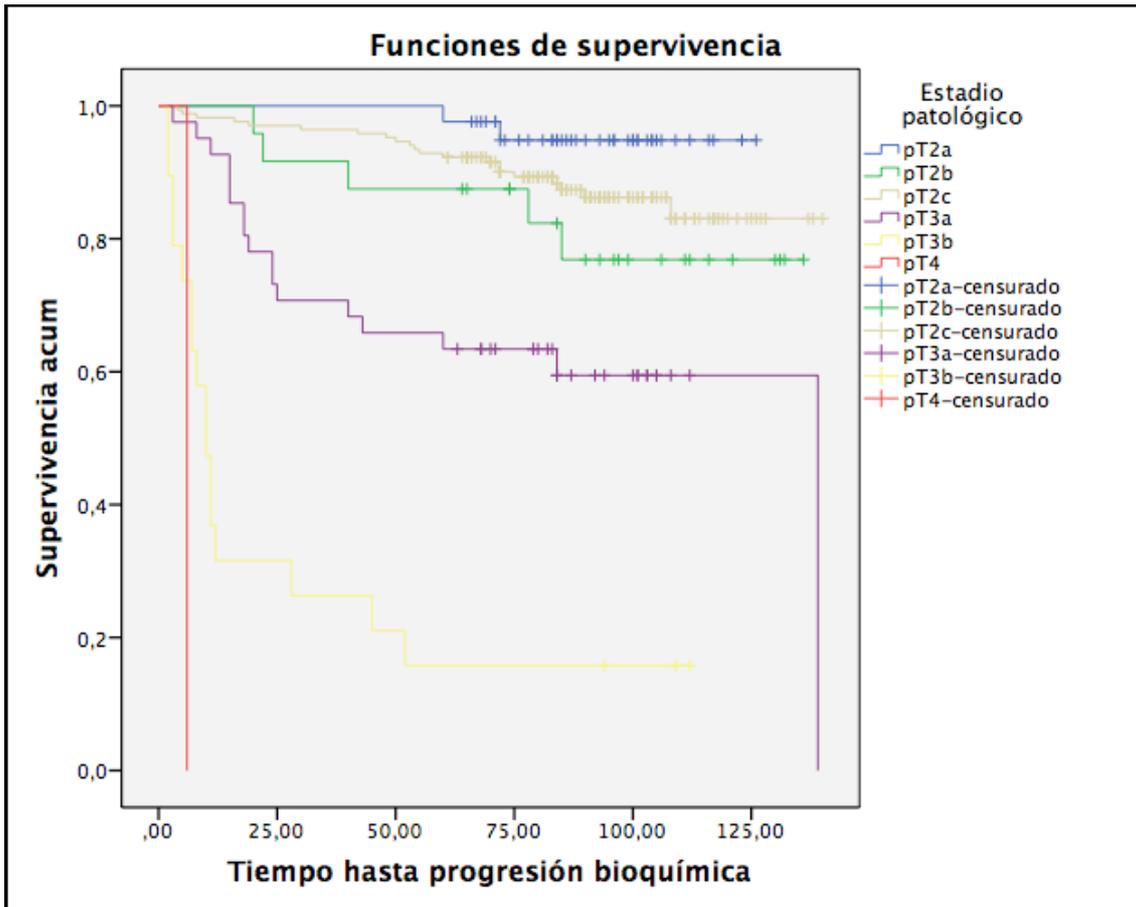


Fig. 17. Curva de Sv libre de progresión BQ según estadio patológico.

## 10. Estudio de la variabilidad interobservador en el análisis histopatológico del grado Gleason de la pieza quirúrgica.

10.1 Variabilidad en los patrones y el score Gleason entre el observador 1 (no uropatólogo) y el observador 2 (uropatólogo1).

En la siguiente tabla se muestra la variabilidad en la asignación del patrón primario entre el observador 1 (no uropatólogo) y el observador 2 (uropatólogo joven).

PATRON PRIMARIO	Uropatólogo (O2)			Total
	3	4	5	
No Uropatólogo (O1)				
3	211 91,7%	19 8,3%	0 0,0%	230 100,0%
4	27 39,7%	41 60,3%	0 0,0%	68 100,0%
5	0 0,0%	2 28,6%	5 71,4%	7 100,0%
Total	238 78,0%	62 20,3%	5 1,6%	305 100,0%

La mayor variabilidad se objetiva en la determinación del patrón 4, con un grado de concordancia del 60,3%, frente al 91,7% en el patrón 3 y del 71,4% en el patrón 5 (Chi cuadrado  $p=0,000$ ).

En la siguiente tabla se muestra la variabilidad en la asignación del patrón secundario entre el observador 1 (no uropatólogo) y el observador 2 (uropatólogo joven).

PATRON SECUNDARIO No Uropatólogo (O1)	Uropatólogo (O2)			Total
	3	4	5	
3	200 90,1%	22 9,9%	0 0,0%	222 100,0%
4	23 29,1%	54 68,4%	2 2,5%	79 100,0%
5	0 0,0%	1 25,0%	3 75,0%	4 100,0%
Total	223 73,1%	77 25,2%	5 1,6%	305 100,0%

La mayor variabilidad se objetiva en la determinación del patrón 4, con un grado de concordancia del 68,4%, frente al 90,1% en el patrón 3 y del 75% en el patrón 5 (Chi cuadrado  $p=0,000$ ).

En la siguiente tabla se muestra la variabilidad en la asignación del score Gleason de la pieza entre el observador 1 (no uropatólogo) y el observador 2 (uropatólogo joven).

SCORE GLEASON No Uropatólogo (O1)	Uropatólogo (O2)			Total
	6	7	Mayor/igual 8	
6	163 98,8%	2 1,2%	0 0,0%	165 100,0%
7	12 10,3%	104 88,9%	1 0,9%	117 100,0%
Mayor/igual 8	0 0,0%	0 0,0%	23 100,0%	23 100,0%
Total	175 57,4%	106 34,8%	24 7,9%	305 100,0%

La mayor variabilidad se objetiva en la determinación del score 7, con un grado de concordancia del 88%, frente al 98% en el score 6 y del 100% en el score  $\geq$  8 (Chi cuadrado  $p=0,000$ ).

10.2 Variabilidad en los patrones y en el score Gleason entre el observador 2 (uropatólogo joven) y el observador 3 (uropatólogo senior).

En la siguiente tabla se muestra la variabilidad en la asignación del patrón primario entre el observador 2 (uropatólogo joven) y el observador 3 (uropatólogo senior).

PATRON PRIMARIO Uropatólogo 1	Uropatólogo 2			Total
	3	4	5	
3	234 98,3%	4 1,7%	0 0,0%	238 100,0%
4	5 8,1%	55 88,7%	2 3,2%	62 100,0%
5	0 0,0%	0 0,0%	5 100,0%	5 100,0%
Total	239 78,4%	59 19,3%	7 2,3%	305 100,0%

La mayor variabilidad se objetiva en la determinación del patrón 4, con un grado de concordancia del 88,7%, frente al 98,3% en el patrón 3 y del 100% en el patrón 5 (Chi cuadrado  $p=0,000$ ). No obstante, esta variabilidad es menor (-28%) respecto a la comparación patólogo general - uropatólogo.

En la siguiente tabla se muestra la variabilidad en la asignación del patrón secundario entre el observador 2 (uropatólogo joven) y el observador 3 (uropatólogo senior).

PATRON SECUNDARIO Uropatólogo 1	Uropatólogo 2			Total
	3	4	5	
3	215 96,4%	8 3,6%	0 0,0%	223 100,0%
4	3 3,9%	73 94,8%	1 1,3%	77 100,0%
5	0 0,0%	1 20,0%	4 80,0%	5 100,0%
Total	218 71,5%	82 26,9%	5 1,6%	305 100,0%

La mayor variabilidad se objetiva en la determinación del patrón 5, con un grado de concordancia del 80%, frente al 96,4% en el patrón 3 y del 94,8% en el patrón 4 (Chi cuadrado  $p=0,000$ ).

En la siguiente tabla se muestra la variabilidad en la asignación del score Gleason de la pieza entre el observador 2 (uropatólogo joven) y el observador 3 (uropatólogo senior).

SCORE GLEASON	Uropatólogo 2				Total
	6	7 (3+4)	7 (4+3)	Mayor/Igual 8	
Uropatólogo 1					
6	171 97,7%	3 1,7%	1 0,6%	0 0,0%	175 100,0%
7	0 0,0%	63 59,4%	43 40,6%	0 0,0%	106 100,0%
Mayor/igual 8	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	24 100,0%	24 100,0%
Total	171 56,1%	66 21,6%	44 14,4%	24 7,9%	305 100,0%

En todos los casos la variabilidad se aproxima al 100% (97,7 - 100%). Esta variabilidad ha mejorado respecto al estudio comparativo patólogo general - uropatólogo joven en los score Gleason 7 (-12%).

## 11. Estudio de la infra/sobre estadificación e infra/sobre gradación en el análisis histopatológico del tejido biopsico frente a la pieza de prostatectomía radical.

11.1 Asociación entre el score Gleason de la biopsia y el score de la pieza quirúrgica.

Los resultados son representados en la siguiente tabla.

Score Gleason biopsico	Score Gleason de la pieza				Total
	6	7 (3+4)	7 (4+3)	Mayor/Igual 8	
6 (3+3)	153 68,9%	40 18,0%	18 8,1%	11 5,0%	222 100,0%
7 (3+4)	9 22,0%	21 51,2%	8 19,5%	3 7,3%	41 100,0%
7 (4+3)	5 17,9%	2 7,1%	15 53,6%	6 21,4%	28 100,0%
Mayor/= 8	4 36,4%	2 18,2%	1 9,1%	4 36,4%	11 100,0%
Total	171 56,6%	65 21,5%	42 13,9%	24 7,9%	302 100,0%

Se observa una concordancia del 68,9% para el score 6 (3+3), del 51,2% para el score 7 (3+4), del 53,6% para el score 7 (4+3) y del 36,4% para el score  $\geq 8$ . En nuestra serie existe una infragradación de la biopsia-pieza del 31% para el score 6 (3+3), una infragradación del 26,8% para el score 7 (3+4) y una infragradación del 21,4% para el score 7 (4+3). Asimismo, existe una sobregadación biopsia-pieza del 22% para el score 7 (3+4), una sobregadación del 25% para el score 7 (4+3) y del 63,3% para el score  $\geq 8$  (Chi cuadrado  $p=0,000$ ).

11.2 Asociación entre el score Gleason de la biopsia y la enfermedad no órgano-confinada en el estadiaje patológico.

Los resultados son representados en la siguiente tabla.

score Gleason biopsico	Estadio patológico						Total
	pT2a	pT2b	pT2c	pT3a	pT3b	pT4	
6 (3+3)	37 16,7%	16 7,2%	128 58%	31 14,0%	9 4,1%	0 0,0%	221 100%
7 (3+4)	1 2,4%	4 9,5%	30 71,4%	3 7,1%	4 9,5%	0 0,0%	42 100%
7 (4+3)	2 7,1%	3 10,7%	9 32,1%	7 25,0%	6 21%	1 3,6%	28 100%
Mayor/= 8	3 27,3%	1 9,1%	6 54,5%	1 9,1%	0 0,0%	0 0,0%	11 100%
Total	43 14,2%	24 7,9%	173 57,3%	42 13,9%	19 6,3%	1 0,3%	302 100%

Se observa que un 18,1% de los score Gleason 6 (3+3), un 16,6% de los score 7 (3+4), un 49,6% de los score 7 (4+3) y un 9,1% de los score Gleason > 8, han mostrado enfermedad no órgano-confinada en la pieza quirúrgica (Chi cuadrado  $p=0,003$ ).

11.3 Estudio de asociación entre el volumen tumoral biopsico y la infragradación de la biopsia prostática respecto a la pieza quirúrgica.

Se selecciona un subgrupo de 225 pacientes con score Gleason 6 (3+3) y se estudia la asociación del grado de concordancia con el score Gleason de la pieza quirúrgica en función del volumen tumoral biopsico.

Los resultados son representados en la siguiente tabla.

	N	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%		
				Límite inferior	Límite superior	
<b>Nº Cilindros positivos</b>	6	153	2,3203	1,58800	2,0666	2,5739
	7 (3+4)	41	2,9756	2,19645	2,2823	3,6689
	7 (4+3)	20	4,0000	2,77204	2,7026	5,2974
	Mayor/Igual	11	4,1818	3,51620	1,8196	6,5440
	8	11	4,1818	3,51620	1,8196	6,5440
Total	225	2,6800	2,03645	2,4125	2,9475	
<b>Porcentaje tumoral</b>	6	153	19,3355	13,23337	17,2218	21,4492
	7 (3+4)	41	24,7967	18,30375	19,0194	30,5741
	7 (4+3)	20	33,3333	23,10034	22,5220	44,1446
	Mayor/Igual	11	34,8485	29,30164	15,1634	54,5336
	8	11	34,8485	29,30164	15,1634	54,5336
Total	225	22,3333	16,97045	20,1039	24,5628	

Se observa que la media del número de cilindros positivos biopsicos y el porcentaje de afectación tumoral biopsico es mayor cuanto mayor es el porcentaje de infragradación de la biopsia con respecto a la pieza, lo que fundamenta la hipótesis de que a mayor volumen tumoral biopsico, mayor infragradación (ANOVA  $p=0,000$ ).

## 12. Determinación de curvas de supervivencia mediante Kaplan Meyer de los nuevos grupos pronósticos de gradación tumoral adoptados según las recomendaciones de la ISUP de 2014.

12.1 Supervivencia libre de progresión bioquímica según los grupos pronósticos ISUP 2014.

Variable a estudio	Sv libre de Progresión	Tiempo medio de Sv libre
<b>Grupo pronóstico 1</b>	92,3%	132 meses (127 - 136)
<b>Grupo pronóstico 2</b>	92,1%	120 meses (114 - 126)
<b>Grupo pronóstico 3</b>	27%	53 meses (40 - 65)
<b>Grupo pronóstico 4</b>	36%	48 meses (20 - 75)
<b>Grupo pronóstico 5</b>	50%	66 meses (37 - 96)

p=0,000.

Estos resultados nos permiten observar dos perfiles oncológicos radicalmente opuestos: i) el constituido por los grupos pronósticos 1 y 2, con un perfil bajo de progresión BQ y mayor tiempo medio de supervivencia libre de progresión y ii) un perfil opuesto, constituido por los grupos 3, 4 y 5, con mayor porcentaje de progresión BQ y menor tiempo de supervivencia libre de progresión.

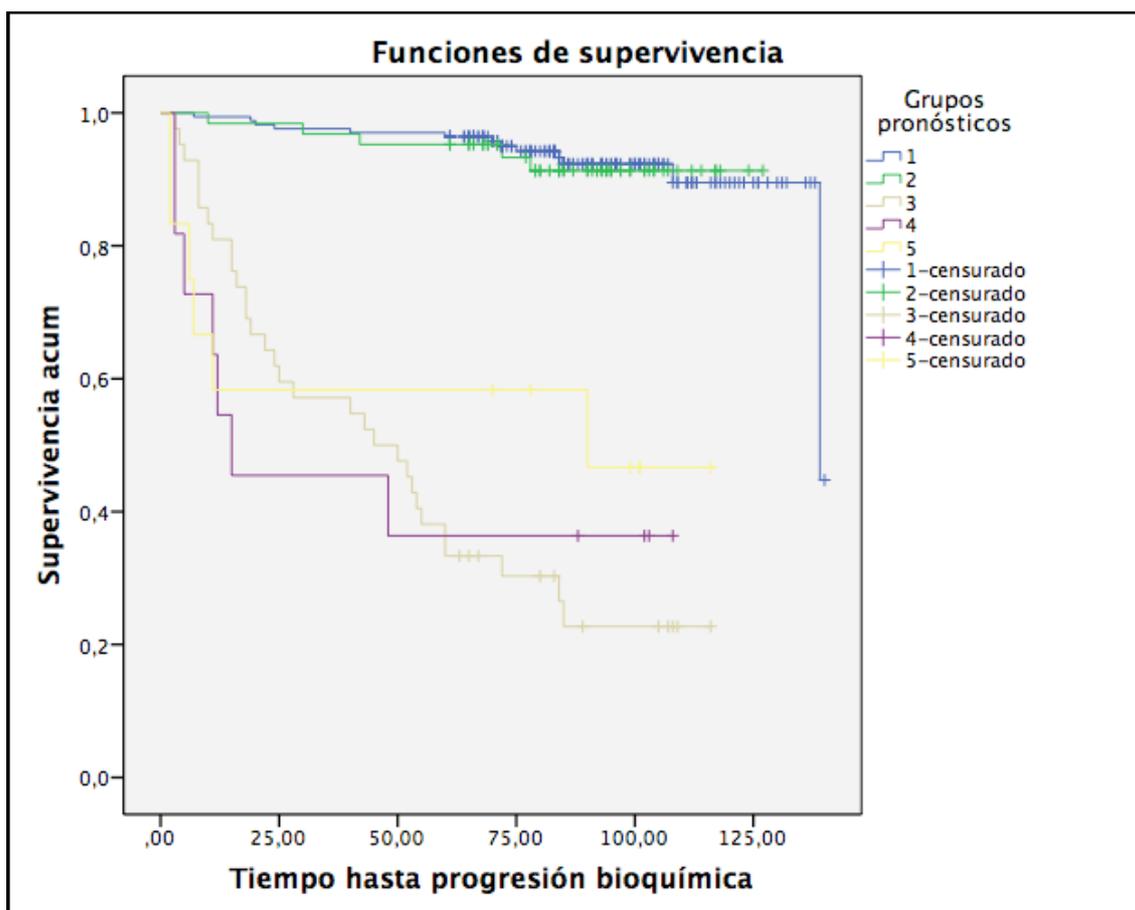


Fig. 18. Curva de Sv libre de progresión BQ según los grupos pronósticos ISUP 2014.

12.2 Supervivencia libre de metástasis según los grupos pronósticos ISUP 2014.

Variable a estudio	Sv libre de Progresión
<b>Grupo pronóstico 1</b>	100%
<b>Grupo pronóstico 2</b>	100%
<b>Grupo pronóstico 3</b>	90,9%
<b>Grupo pronóstico 4</b>	81,8%
<b>Grupo pronóstico 5</b>	91,7%

P=0,000.

Estos resultados nos permiten observar dos perfiles oncológicos radicalmente opuestos: i) el constituido por los grupos pronósticos 1 y 2, sin progresión metastásica y ii) un perfil opuesto, constituido por los grupos 3, 4 y 5, con mayor porcentaje de progresión metastásica.

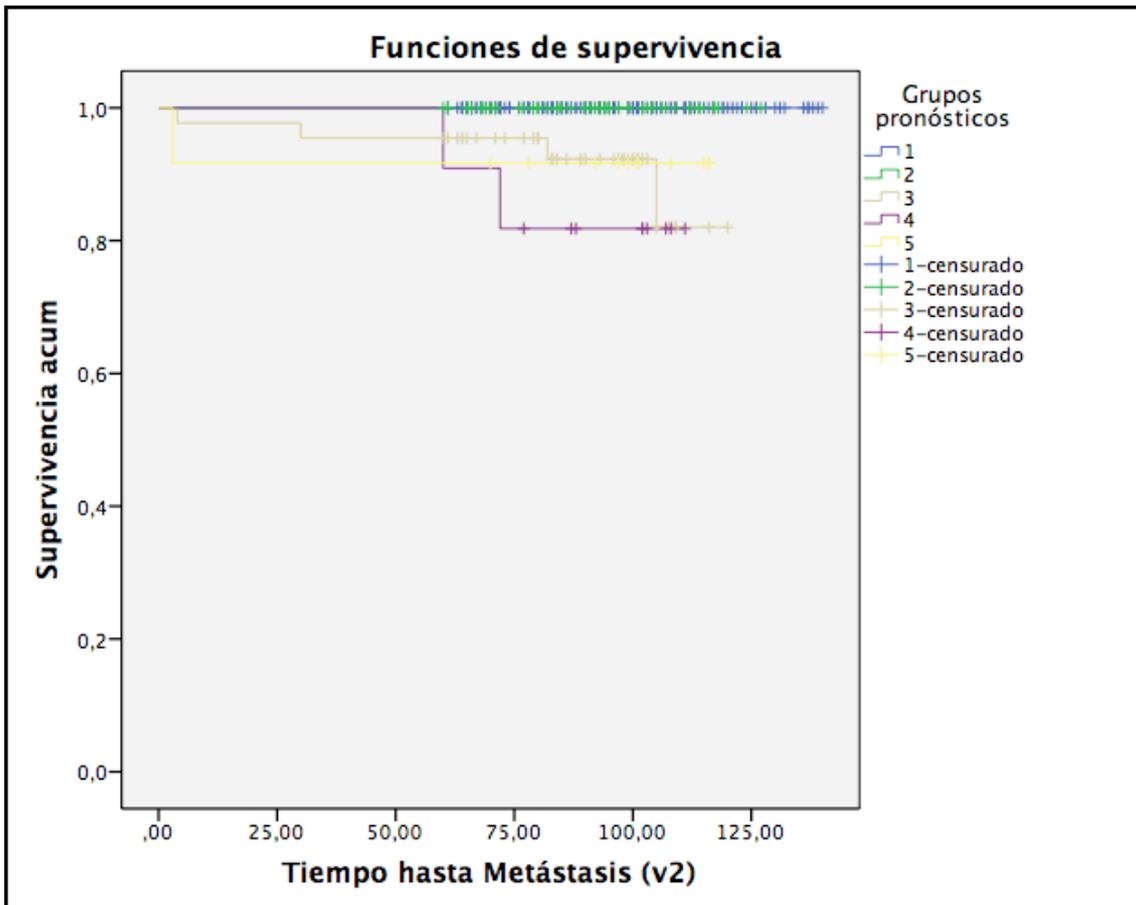


Fig. 19. Curva de Sv libre de progresión metastásica según los grupos pronósticos ISUP 2014.

## VI. DISCUSIÓN

El cáncer de próstata es la neoplasia sólida más frecuente en los países occidentales y la segunda/tercera causa más común de muerte. La determinación sistemática del PSA y la mejora de los tratamientos actuales ha permitido mejorar la supervivencia de la enfermedad en las dos últimas décadas. Sin embargo, el cáncer de próstata representa una enfermedad muy heterogénea con una compleja historia natural, por lo que se hace fundamental el conocimiento de los factores pronósticos que nos puedan ayudar en la estratificación diagnóstica y manejo terapéutico de nuestros pacientes.

### **1. Características demográficas, clínicas, bioquímicas y oncológicas de nuestra serie de prostatectomía radical laparoscópica (PRL).**

La prostatectomía radical, en sus diferentes modalidades técnicas, se ha mostrado como un tratamiento eficaz para los pacientes con enfermedad localizada, reduciendo el riesgo de muerte (Loeb S, 2010; Hruza M, 2013).

La primera prostatectomía radical (PR) fue realizada por Billroth en 1860 por vía perineal. El éxito fue comunicado por Young en 1905 y representó un hito en la cirugía oncológica. Posteriormente, Millin en 1948 introdujo el abordaje retropúbico; sin embargo, no fue hasta 1982, con las mejoras introducidas por Walsh y Donker, cuando esta técnica quedó ampliamente divulgada (Walsh PC, 1982). La prostatectomía radical laparoscópica (PRL) constituye un abordaje diferente y alternativo con idéntica indicación a la cirugía abierta. El acceso transperitoneal surgió en el año 1992 en un esfuerzo de disminuir la morbilidad que ocasionaba la cirugía abierta convencional y emular así los éxitos obtenidos en otras intervenciones con la cirugía mínimamente invasiva. Sin embargo, años más tarde, los mismos autores desaconsejaron su realización debido a una excesiva prolongación del tiempo quirúrgico y de la estancia postoperatoria; aunque desde el punto de vista oncológico, los resultados eran superponibles a la prostatectomía abierta (Schuessler WW, 1997). Es de reseñar que los autores arrojaron estas conclusiones tras haber intervenido sólo a 9 pacientes en tres centros diferentes y en un periodo de 44 meses.

En Europa en 1999, Guillonneau y Vallancien del hospital Montsuris de París, publican su primera serie de 40 prostatectomías radicales laparoscópicas transperitoneales, realizadas durante un periodo de un año y por sólo dos cirujanos. Obtienen resultados más competitivos frente a cirugía abierta, igualando las necesidades de transfusión y disminuyendo el periodo de sondaje postoperatorio; aunque mostrando mayores tiempos en la ejecución quirúrgica, con una media de 270 minutos. Estos resultados son mejorados por los mismos autores tras comunicar, un año después, una serie de 260 prostatectomías radicales laparoscópicas, disminuyendo al mínimo la necesidad de transfusiones, mostrando un tiempo medio operatorio de 180 minutos en los últimos 120 casos y con una importante mejora en la estancia y en el tiempo de sondaje postoperatorio. La técnica es considerada como factible, reproducible y enseñable; y desde entonces, la prostatectomía radical laparoscópica se extiende por toda Europa, mostrándose como una alternativa a la cirugía abierta (Guillonneau B, 2000).

Los objetivos de la PRL son idénticos a los de la cirugía abierta convencional y contemplan la radicalidad oncológica con buenos resultados funcionales y con las menores complicaciones asociadas. La curva de aprendizaje es compleja, viene determinada por la pérdida de la visión tridimensional, la disminución de la libertad de movimientos, la menor sensación táctil y la mayor dependencia del ayudante. No existe una definición consensuada de qué entender por curva de aprendizaje ya que los diferentes estudios existentes en la literatura definen ésta en función de parámetros variables y puede abarcar desde el período en conseguir realizar y desarrollar la técnica hasta su realización e implantación con resultados oncológicos y funcionales competitivos frente a cirugía abierta con menor índice de complicaciones asociadas (Bollens R, 2005).

Nuestra curva de aprendizaje, de la que forma parte la serie presentada en este estudio, mostró la siguiente distribución: un primer cirujano sin experiencia realizó los 65 primeros procedimientos, a partir de los cuales se incorporó un segundo cirujano, que había actuado como asistente hasta entonces. Una segunda generación, constituida por un tercer cirujano y un médico interno

residente se incorporaron tras los primeros 160 procedimientos. En nuestra experiencia, una vez superada las dificultades iniciales en el aprendizaje de la técnica, la incorporación de nuevas generaciones, tras entrenamiento adecuado en pelvitrainer y en centros de cirugía experimental, y con amplia participación previa como asistentes; ha permitido, no sólo reproducir la técnica, sino consolidar la PRL como el tratamiento quirúrgico estándar del cáncer de próstata localizado en nuestra unidad.

Los principales parámetros para evaluar los resultados oncológicos en la PRL han sido el porcentaje de márgenes quirúrgicos positivos como criterio de radicalidad oncológica y la tasa libre de progresión bioquímica como control de la enfermedad. Los datos de márgenes han sido variables en las diferentes series pero han ido mejorando al consolidarse la curva de aprendizaje de los diferentes grupos. Para extraer conclusiones en términos de progresión bioquímica se precisa de un seguimiento a muy largo plazo, mínimo 5-10 años. En la siguiente tabla podemos observar los resultados oncológicos de las grandes series tradicionales de PRL.

Resultados oncológicos de diferentes series de PRL (Rassweiler J, 2006; Martínez-Piñeiro L, 2006; Rassweiler J, 2006):

<b>SERIES</b>	<b>N</b>	<b>MQ globales</b>	<b>MQ pT2</b>	<b>MQ pT3</b>	<b>Progresión BQ 3-5 años</b>
<b>GUILLONEAU</b>	1000	19%			10%
<b>RASSWEILER</b>	1500	22%	6%	39%	15%
<b>PIÑEIRO</b>	604		19%	53%	
<b>GRUPO ALEMAN</b>	5824		10%	32%	7%

Los datos analizados de nuestra serie de 306 PRL muestran una progresión BQ del 20,9% para un seguimiento medio de 93 meses (60-140), con una tasa de márgenes quirúrgicos globales del 34%, siendo éstos de entre un 7-16% en

pT2a-pT2b, respectivamente, y de un 52-59% en pT3. La supervivencia libre de progresión BQ y metastásica puede ser considerada buena y comparable a las grandes series, siendo del 76,5% y del 97,4%, respectivamente, con un seguimiento medio de 93 meses; y con una mortalidad cáncer específica del 0,3%.

Un estudio epidemiológico español recogió los datos de nuevos casos de cáncer de próstata durante el año 2010 (Cozar JM, 2013). La edad media de los pacientes de nuevo diagnóstico fue de 69 +/- 8,15 años; 14,6% eran menores de 60 años, el 41,3% tenía entre 60 y 70 años, el 20,3% tenía entre 70 y 75 y el 23,1% tenían edades por encima de 75. En nuestra serie la edad media de los pacientes fue de 62,01 +/- 5,9 años, con un 65,4% de pacientes menores de 65 años y un 34,6% mayores de 65 años; lo que representa una cohorte similar a la publicada.

El 75% los pacientes de nuestra cohorte presentó un PSA al diagnóstico inferior o igual a 10 ng/ml, un 22,6% un rango entre 10 y 20 ng/ml y un 2% un PSA  $\geq$  20 ng/ml; estos datos son concordantes con otros publicados en la literatura (Ung JO, 2002). Un 84% de nuestra cohorte presentó un estadio clínico T1c y un 15,4% tumor palpable (estadio T2-T3); datos concordantes con otras series publicadas, que arrojan cifras de pacientes diagnosticados con tumores T1c e intervenidos de prostatectomía radical de entre un 56 y 80% (Cavadas V, 2010; Falzarano SM, 2011).

Un 71% de pacientes se diagnosticaron en la biopsia con score Gleason  $\leq$  6, un 24% con score 7 y un 4,2% con score  $\geq$  8; datos similares son también registrados en otras publicaciones (Egger SE, 2011). El score Gleason de la pieza quirúrgica muestra resultados diferentes al de la biopsia, disminuyendo el porcentaje de tumores score Gleason  $\leq$  6 (56,1%), a expensas de un mayor porcentaje de score 7 (21,6% en 3+4 y 14,4% en 4+3) y de score  $\geq$  8 (7,9%). Una de las variables que hemos estudiado en nuestra serie y que puede influir significativamente en la infragradaación biopsia-pieza ha sido el volumen tumoral. Así, el porcentaje de afectación bilateral biopsico ha sido del 37,9%, el número

medio de cilindros positivos biópsicos del 2,9 +/- 2,2 y la media del porcentaje de afectación tumoral biópsica del 24% +/- 19%. Un 20,3% de pacientes muestra estadios patológicos con enfermedad no órgano-confinada, mientras que la amplia mayoría se distribuyen en estadios organoconfinados pT2c (57,7%).

Un 34% de los pacientes estudiados muestra márgenes positivos, siendo la localización más frecuente el ápex (66%), y existiendo multifocalidad de los mismos en un 9,7%. El porcentaje de infiltración perineural en nuestra serie ha sido del 27,8% y el de invasión linfovascular del 6,9%. Los estudios publicados muestran datos muy oscilantes en cuanto a los porcentajes de infiltración perineural e invasión linfovascular. Así, se recogen cifras de entre un 32% y 80% para la infiltración perineural Jeon (HG, 2000) y de entre un 5% y 53% para la invasión linfovascular (Cheng L, 2005).

En 2012, Tewari y cols. han publicado un meta-análisis comparando los resultados perioperatorios y oncológicos de la prostatectomía radical retropúbica, laparoscópica y robótica (Tewari A, 2012). Debido a la falta de estudios randomizados entre las diferentes técnicas quirúrgicas para el tratamiento del cáncer de próstata organoconfinado, puede existir cierta heterogeneidad en los grupos de inclusión que debe ser tenida en cuenta a lo hora de establecer conclusiones fehacientes. No obstante, la gran fortaleza del mismo es su tamaño muestral, incluyendo 286.876 procedimientos, distribuidos de la siguiente manera: 167.184 prostatectomías retropúbicas, 57.303 prostatectomías laparoscópicas y 62.389 prostatectomías robóticas. La tasa de márgenes globales fue del 24,2% en cirugía abierta y del 20,4% en cirugía laparoscópica. Al estratificar por estadio patológico, el porcentaje de márgenes en pT2 fue del 16,6% en prostatectomía retropúbica y del 13% en PRL. No existieron diferencias en pT3 con un porcentaje en torno al 40% en ambos grupos. Las pérdidas sanguíneas y la necesidad de transfusión fue superior en los procedimientos de cirugía abierta. La estancia media fué inferior en la PRL, con 2,1 días en los estudios americanos y 6,3 días en los europeos, frente a 3,1 y 9,9 días en la cirugía retropúbica. Las lesiones vasculares, vesicales e

intestinales (a excepción de las rectales) fueron infrecuentes en ambos abordajes (menores al 1%). En cambio, las lesiones ureterales fueron superiores en la prostatectomía retropúbica, 1,5% versus 0,2% en la PRL. Las tasa de íleo, embolismo pulmonar, infarto agudo de miocardio, estenosis de la anastomosis y sepsis no mostraron diferencias entre ambos grupos; pero, el porcentaje de trombosis venosa fue más alto en cirugía retropúbica con un 1% versus 0,5% en la PRL. Del mismo modo, la tasa de neumonía fue más baja en PRL, con un 0,1% versus 0,5% en prostatectomía abierta. La fuga anastomótica y las infecciones relacionadas con la herida quirúrgica fueron más frecuentes en el abordaje abierto. Finalmente, las tasa de mortalidad fue baja en ambos grupos, en torno al 0,1% en cirugía abierta y 0,04% en PRL.

De entre las diferentes opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento del cáncer de próstata localizado, aproximadamente un 40%-50% optarán por cirugía radical. Una de sus ventajas es la posibilidad de la extirpación radical de la glándula prostática, permitiendo un análisis patológico detallado de la pieza quirúrgica. La aparición de niveles detectables de PSA tras la cirugía se conoce como progresión bioquímica, cuya historia natural puede ser variable; pero, se conoce que, aproximadamente 2/3 de estos pacientes con recurrencia bioquímica desarrollan enfermedad metastásica sin tratamiento (Pound CR, 1999). Uno de los estudios más completos acerca de la historia natural de la progresión bioquímica fue establecido en 2005 (Freedland SJ, 2005). En esta serie de casi 2000 pacientes sometidos a prostatectomía radical, la progresión bioquímica ocurrió en el 15%, con una media hasta su aparición de 3,5 años. La media de progresión bioquímica a progresión clínica fue de 8 años, con una mortalidad cáncer específica datada en el 17% de los pacientes que padecieron previamente progresión bioquímica. En nuestra serie, datamos una supervivencia libre de progresión bioquímica del 76,5%, y una supervivencia libre de metástasis del 97,4%, tras un seguimiento medio de 93 meses (60-140). Nuestros datos de progresión metastásica deben ser analizados teniendo en cuenta que un porcentaje de los pacientes en progresión bioquímica con peores factores pronósticos asociados han recibido tratamiento con

radioterapia o terapia de deprivación androgénica y que, además, el número de eventos para progresión metastásica ha sido pequeño (N=7).

La definición más ampliamente aceptada de progresión bioquímica tras prostatectomía radical es la proporcionada por la AUA. De acuerdo a este criterio, se define progresión o recurrencia BQ como un nivel de PSA sérico mayor o igual a 0,2 ng/ml, el cual es confirmado en una segunda determinación. En nuestra serie, éste ha sido el criterio establecido para definir el evento progresión BQ. La utilización de determinadas herramientas de laboratorios ultrasensibles pueden permitirnos detectar niveles de PSA progresivamente elevados pero por debajo del criterio AUA. La utilización de estos niveles de PSA ultrasensibles por debajo de 0,2 ng/ml como criterio de progresión BQ es controvertido, puesto que existen dudas acerca del verdadero valor (tejido prostático residual vs recidiva) de estos niveles detectables e inferiores a 0,2 ng/ml con respecto a los indetectables (< 0,04 ng/ml). Así, existen autores que abogan por mantener como definición de progresión BQ el valor de 0,2 ng/ml puesto que las curvas de Sv libre de progresión BQ entre niveles de PSA ultrasensible e indetectables son idénticas (95% y 94%), mientras que otros autores difieren en considerar progresión al punto de corte 0,2 ng/ml (37%) (Koilikov D, 2014).

La progresión metastásica se define como la diseminación y propagación de la enfermedad tumoral prostática hacia determinados órganos diana. La más característica es la ósea, de hecho los 7 eventos metastásicos de nuestra cohorte han sido eventos óseos. En esta fase, la enfermedad se considera incurable.

## **2. Factores pronósticos de progresión.**

Múltiples factores pronósticos han sido estudiados en aras a construir modelos o tablas predictivas de progresión que permitan estratificar correctamente a los pacientes, para dirigir tratamientos con intención curativa e incluso seleccionar candidatos a una vigilancia más estrecha y/o a tratamientos adyuvantes.

En nuestra serie, hemos analizado el valor pronóstico de factores preoperatorios, que podrían orientarnos en la estrategia inicial de tratamiento, y factores postoperatorios, que nos ayudarían a determinar el perfil del paciente que pudiera beneficiarse de una vigilancia más estrecha y/o tratamiento adyuvante.

a) Edad.

La edad ha sido descrita como factor pronóstico de progresión BQ en dos modelos pronósticos/predictivos (Cooperberg MR, 2005; Baccala A, 2007). Aunque en el análisis bivalente de nuestra serie, la asociación de la edad con la progresión BQ ha mostrado tendencia a la significación, ésta no se ha comportado como factor pronóstico independiente en los modelos multivariantes de progresión BQ ni de supervivencia libre de progresión BQ. Esta asociación tampoco ha sido demostrada con la enfermedad metastásica en nuestra serie.

b) Niveles de PSA y densidad de PSA.

En nuestra serie, los pacientes con niveles de PSA superiores a 10ng/ml muestran peores resultados de progresión bioquímica, disminuyendo su supervivencia libre en un 20% respecto de aquellos con niveles inferiores a 10 ng/ml. Un nivel de PSA > 10 ng/ml se ha mostrado como factor pronóstico independiente en nuestro modelo pronóstico/predictivo preoperatorio de progresión BQ así como en el modelo de supervivencia libre de progresión. Estos datos son concordantes con el resto de modelos preoperatorios publicados, donde consideran al PSA como un factor pronóstico independiente (Miyake H, 2013).

La asociación bivalente entre los niveles de PSA con la enfermedad metastásica muestra una tendencia a la significación, sobre todo en aquellos pacientes con niveles de PSA superiores a 20 ng/ml, donde se objetiva una mayor progresión metastásica.

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 progresión bioquímica tras ella (Freedland SJ, 2008). Aunque algunos autores no han encontrado diferencias en el comportamiento predictor a favor de la densidad de PSA frente al PSA (Jones TD, 2006), varios estudios en tumores de bajo riesgo advierten que la densidad de PSA en este grupo predice peores eventos tras prostatectomía radical (Stoungaristos S, 2012). En nuestra serie, la densidad de PSA ha mostrado una asociación significativa con la progresión BQ; en cambio esta asociación no ha sido demostrada con la progresión metastásica. A pesar de ello, no se ha mostrado como factor pronóstico independiente en ninguno de los modelos pronósticos/predictivos realizados.

c) Estadio clínico.

D'Amico desarrolló un sistema de estratificación del riesgo para predecir progresión bioquímica tras prostatectomía radical en el cual tanto la enfermedad T1c como la T2a se consideraban como grupos de bajo riesgo, mientras que T2b y T2c se clasificaban como riesgo intermedio y alto (D'Amico, 1998). Reese y cols. demostraron que el estadio clínico no es un factor de riesgo para la progresión bioquímica (Reese AC, 2010). Armatys confirmó que los pacientes con estadiaje clínico T2 tienen peores eventos en la pieza de prostatectomía radical que los que tienen un estadiaje T1c, sin embargo, no encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos cuando se analizó la progresión bioquímica (Armatys SA, 2005).

El análisis realizado en nuestra serie muestra que los tumores palpables al diagnóstico, en relación con un mayor volumen tumoral, se asocian significativamente con peores resultados de progresión bioquímica y metastásica. Así, existen diferencias en la curvas de supervivencia entre los tumores T1 vs T2-3 de hasta un 30% para progresión bioquímica. Además, el estadiaje clínico se ha mostrado como factor pronóstico independiente de progresión BQ y supervivencia libre de progresión en los modelos

pronósticos/predictivos realizados, lo cual es concordante con otros modelos publicados, y que detallaremos posteriormente.

d) Volumen tumoral en la biopsia prostática.

Los datos sobre el efecto del volumen tumoral en la progresión bioquímica son contradictorios. Algunos estudios no consiguieron encontrar una relación (Porten SP, 2010) mientras que en otros se considera al volumen tumoral como un alto predictor (Miyake H, 2013; Thompson IM, 2011).

En nuestra serie, hemos analizado el volumen tumoral biopsico de tres maneras indirectas: i) mediante la uni/bilateralidad de los cilindros positivos, ii) mediante la determinación del número de cilindros positivos y iii) mediante la cuantificación del porcentaje de afectación tumoral biopsico. Así, el análisis del volumen tumoral ha sido efectuado sobre la biopsia prostática en aras a establecer si su valor pronóstico puede ser establecido en un modelo de riesgo pretratamiento.

Tanto el número de cilindros positivos, como el porcentaje de afectación tumoral, como la bilateralidad de los cilindros tumorales, han mostrado una asociación significativa con la progresión bioquímica. De hecho, tanto el número de cilindros positivos como el porcentaje de afectación tumoral se han mostrado como factores pronósticos independientes en los modelos pronósticos/predictivos realizados. La validación pronóstica externa de estos resultados será de suma importancia ya que esta información pronóstica podría ser utilizada para la selección de pacientes con criterios expandidos candidatos a vigilancia activa vs prostatectomía radical. Además, la implicación del volumen tumoral biopsico parece jugar un papel importante en la infragradaación del score Gleason biopsia-pieza quirúrgica en los tumores con score Gleason 6 de nuestra serie.

Los resultados obtenidos del análisis de todos los factores pronósticos preoperatorios son concordantes con los publicados por otros estudios que incluyen a estos factores como pronósticos adversos en sus nomogramas

predictivos (Miyake H, 2013; Sooriakumaran P, 2012; Reese AC, 2010; Radwan MH, 2007).

e) Score Gleason de la pieza quirúrgica.

Es universalmente conocido que el grado de diferenciación tumoral determinado a través del score Gleason constituye uno de los principales factores pronósticos y predictivos adversos, siendo uno de los factores más influyentes que se utilizan en la mayoría de los modelos de riesgo para determinar la necesidad de tratamiento adyuvante tras la progresión de la enfermedad (Gleason DF, 2002; Epstein JI, 2015). En nuestra serie, el score Gleason, tanto de la biopsia como de la pieza quirúrgica, se ha comportado como factor pronóstico independiente adverso de progresión bioquímica y supervivencia libre de progresión; así como un factor de riesgo asociado a progresión metastásica.

Más allá de la determinación de los patrones primarios y secundarios y de la construcción del score Gleason, existe cierta evidencia de que la presencia de patrones terciarios de alto grado están relacionados con la aparición de otras características patológicas de peor pronóstico y con mayor riesgo de recurrencia (Sim HG, 2008). Sin embargo, el análisis de los patrones terciarios de la pieza quirúrgica presentes en nuestra serie de prostatectomía radical no ha mostrado que éstos se encuentren asociados de forma independiente a un peor pronóstico ni progresión de la enfermedad. No obstante, el escaso número de patrones terciarios documentados en nuestro estudio (N=8) no nos permite establecer conclusiones fehacientes y sólidas acerca del verdadero valor pronóstico de este factor.

Además de considerar únicamente al score Gleason como factor pronóstico y predictor, algunos autores han demostrado la importancia del patrón primario en este score, afirmando que la presencia de un patrón primario de alto grado es un predictor independiente para la progresión bioquímica (Alenda O, 2011). En este sentido, hemos podido documentar en nuestra serie un perfil oncológico muy dispar entre el score Gleason 7(3+4) y 7(4+3), con cifras de

progresión bioquímica y Sv libre de progresión opuestas (92% con Sv libre de progresión de 120 meses versus 27% con Sv libre de 52 meses). Estas diferencias han sido también observadas en la progresión metastásica (0% vs 9,1%). Estos resultados deberán ser validados en series posteriores puesto que también hemos observado que un porcentaje importante de estos pacientes con score 7(4+3) presentan concomitancia con otros factores pronósticos independientes en nuestra serie, tales como: infiltración perineural (61,4%) y enfermedad no organoconfinada (50%).

Actualmente, algunos grupos sostienen la hipótesis de que el subanálisis de las proporciones y volúmenes de los patrones de determinados grados como el 4 podría influir en el pronóstico de la enfermedad. Así, algunos estudios muestran la validación de este subanálisis demostrando su valor pronóstico (Deng FM, 2015). Nuestra revisión patológica no ha sido realizada considerando esta opción, recientemente publicada, pero sí hemos observado que la mayor variabilidad interobservador, patólogo vs uropatólogo, ha sido documentada en el patrón primario 4, y que ésta ha disminuido significativamente en el comparativo uropatólogo-uropatólogo. Ello nos permite afirmar que la incorporación de uropatólogos especializados a nuestro grupo de trabajo nos permite establecer una estimación más precisa de los "verdaderamente patrones 4 primarios".

Tras la última reunión de consenso de la ISUP 2014, celebrada en Chicago, se han establecido 5 grupos pronósticos para la gradación del cáncer de próstata, del 1 al 5, y que reflejan los diferentes score de Gleason (1: 3+3; 2: 3+4; 3: 4+3; 4: 4+4; 5: 4+5/5+4/5+5), confirmando su inclusión como factores pronósticos (Epstein JI, 2015), e indicando que deben ser reportados en el informe patológico. Nuestra serie ha analizado estos grupos pronósticos, observando dos perfiles oncológicos muy diferentes en la enfermedad: i) grupos pronósticos 1 y 2 con un perfil de menor riesgo para progresión y ii) grupos pronósticos 3, 4 y 5 con un perfil de mayor riesgo. Estos resultados nos han permitido estratificar al antiguo score Gleason 7 (3+4 y 4+3) en dos entidades claramente diferenciadas al validar los grupos pronósticos 2 (3+4) y 3 (4+3), estableciendo

perfiles de pacientes con resultados de progresión radicalmente opuestos. Así, la supervivencia libre de enfermedad metastásica es del 100% para tumores con grupos pronósticos 1 y 2 y del 87-90% para tumores con grupos pronósticos 3, 4 y 5.

f) Márgenes quirúrgicos.

Definimos margen quirúrgico como la presencia de cáncer en el borde de resección quirúrgica tintado. Éste puede ser consecuencia de la incisión intraprostática o "capsular" durante la intervención quirúrgica en tumores órgano-confinados (iatrogénico) o de la extensión extraprostática (EEP) de la enfermedad (no iatrogénico). Así, la definición incluye tanto la "falta de extirpación" de EEP como la incisión intraprostática de un tumor, por otra parte, órgano-confinado. Así pues un margen positivo no es evidencia de extensión extraprostática. Consideraremos un margen positivo si las células tumorales están en contacto con la tinta en la superficie de la muestra y negativo si las células tumorales no se aproximan al borde quirúrgico ó aún estando cerca de la superficie tintada del margen, no llegan a contactar con la tinta. El concepto de considerar un margen quirúrgico negativo si el cáncer no llega a la superficie de la pieza de prostatectomía, a pesar de distancias microscópicas  $< 0.1\text{mm}$ , ha sido apoyado por estudios que han documentado una ausencia de correlación entre distancia del margen y cualquier progresión de la enfermedad postoperatoria, recurrencia de la enfermedad o cáncer residual (Emerson RE, 2005; Epstein JI, 1990; Epstein JI, 1997).

Las localizaciones específicas de los márgenes positivos deben ser recogidas y especificar si es EEP o incisión intraprostática en cada sitio de la positividad. En el caso de un margen apical positivo, se recomienda que una incisión intraprostática se considere su causa tan sólo cuando se observen glándulas benignas junto con las del tumor llegando a la superficie tintada y siempre y cuando se tomaran las muestras utilizando el método de cono. En el caso de tumor que se extienda hasta el margen tintado en el ápex, en ausencia de glándulas benignas seccionadas, no existe consenso. La mayoría de expertos consideran que el margen se dé como positivo, pero con la observación de que

no se puede determinar si es debido a EEP o incisión intraprostática. En los tejidos que tienen artefactos por aplastamiento, sobre todo en ápex, puede que no se pueda asignar un estado del margen quirúrgico (Hiero I, 2015).

Respecto al valor pronóstico adverso de los márgenes quirúrgicos y su valor predictivo en los modelos de riesgo de progresión bioquímica, existen datos a favor (Eastman JA, 2007) y en contra (Alkhateeb S, 2010).

Nuestra serie muestra una mayor tasa de progresión bioquímica en pacientes con márgenes quirúrgicos, no mostrándose como predictor en el análisis multivariante. Únicamente la presencia de márgenes multifocales se ha mostrado como factor pronóstico independiente en el modelo pronóstico/predictivo de Sv libre de progresión, donde las curvas de supervivencia de progresión bioquímica divergen considerablemente (22% vs 70%). Esta diferencia pronóstica de los márgenes unifocales vs multifocales es también observada en otros estudios de series contemporáneas, mostrando a la multiplicidad de los mismos como un factor pronóstico independiente (Richters A, 2015). En cuanto a la localización de los márgenes quirúrgicos, nuestros resultados muestran una tendencia significativa a que los apicales no múltiples muestran un mejor pronóstico que los del resto de localizaciones.

En general, podemos considerar que la presencia de un margen quirúrgico es un resultado patológico adverso, desde una perspectiva de buen criterio de radicalidad oncológica, sin embargo, su impacto a largo plazo sobre la progresión de la enfermedad y la supervivencia cáncer específica es muy variable y depende de la asociación con otros factores adicionales. Sí parece jugar un papel más importante como factor pronóstico la multifocalidad de los mismos.

g) Estadiaje patológico. Extensión extraprostática e Invasión de vesículas seminales (VVSS).

La extensión extraprostática (pT3a) se define como la presencia de glándulas neoplásicas en el tejido periprostático. En ciertas localizaciones como la próstata apical o el borde anterior puede ser más complicado su determinación porque hay una escasez de grasa, pero se determina cuando el tumor se extiende más allá de los confines de la próstata normal. La invasión microscópica del cuello de la vejiga también se considera extensión extraprostática y se debe informar como pT3a. La invasión microscópica de pequeñas fibras de músculo liso no es equiparable pronósticamente a la invasión de la pared muscular de la vejiga (Aydin H, 2004; Ploussard G, 2009). Un margen positivo a nivel de cuello vesical debe ser informado como una extensión extra-prostática (pT3a) con margen positivo, y no como enfermedad pT4. Estadio pT4 sólo debe asignarse cuando el tumor invade la pared muscular de la vejiga claramente.

No existen definiciones bien establecidas y aceptadas internacionalmente de los términos EEP "focal vs no focal / establecida o extensa". Algunos autores describen focal como "pocas glándulas" (Epstein JI, 1993) o tumor de la EEP ocupando < 1 campo de gran aumento (Marks RA, 2007), mientras que otros miden la profundidad de la extensión en milímetros (Sung MT, 2007). Actualmente se considerada clínicamente útil informar del grado de extensión extraprostática, por ejemplo, menos o más de 1 de campo de gran aumento o 1 mm. La EEP se considera focal con sólo unas pocas glándulas neoplásicas fuera de la próstata o un foco de tumor ocupando menos de 1 campo de gran aumento en 1 o 2 secciones; la EEP no focal (o establecida) está más ampliamente extendida a partir del borde de la próstata.

La EEP se considera un factor pronóstico adverso establecido. Sin embargo, su valor pronóstico independiente para la progresión de la enfermedad es también controvertido puesto que el análisis de piezas de prostatectomía con extensión extraprostática suele revelar concomitancia con otros factores que pueden ocasionar confusión, tales como: márgenes quirúrgicos, invasión linfovascular o

infiltración perineural (Swanson GP, 2011). Su valor pronóstico independiente parece incrementarse al aumentar sinérgicamente el de los márgenes quirúrgicos positivos (Karakiewicz PI, 2005).

Por contra, la invasión de vesículas seminales (pT3b), definida como la invasión de la pared muscular de las vesículas seminales, se asocia a mal pronóstico en prácticamente la mayoría de las series analizadas (Pagano MJ, 2015); además, estos tumores suelen tener grandes volúmenes y mayor indiferenciación. A pesar de ello, pocos estudios existen en los que se haya documentado el valor pronóstico aislado de la infiltración de las vesículas seminales en ausencia de otros factores concomitantes de mal pronóstico. Así, por ejemplo, disponemos de datos de series analizadas investigando el valor aislado de este factor donde se observa que el grado de invasión (focal, moderada o extensa) o la bilateralidad de la misma, no se muestran como predictores en comparación con el grado de Gleason (Epstein JI, 1993).

El análisis de nuestra cohorte muestra claramente un mayor porcentaje de progresión bioquímica y metastásica en los pacientes con estadios pT3a (41,5% y 2,4%) y pT3b (84,2% y 15,8%) frente a tumores organoconfinados. Además, en estos pacientes se han asociado más frecuentemente otros factores independientes considerados tradicionalmente de peor pronóstico, de tal forma que la asociación pT3a con score Gleason 7(4+3) y score  $\geq 8$  ha sido del 45% y la del pT3b del 79%. Asimismo, la asociación de éstos con la infiltración perineural ha sido de un 47,6% para pT3a y del 63,2% para pT3b. La invasión linfovascular se ha asociado de manera similar en ambos, con un 16%. Los modelos multivariantes de nuestra serie muestran al estadiaje patológico como un factor pronóstico independiente de progresión bioquímica y de supervivencia libre de progresión. Así, nuestros resultados son concordantes con los de estudios previos, mostrando una mayor tasa de progresión bioquímica y metastásica en tumores no organoconfinados, especialmente en aquellos con infiltración de las vesículas seminales, mostrándose como uno de los peores predictores de progresión en el análisis

multivariante y en la disminución de las curvas de supervivencia libre de progresión bioquímica (15% pT3b vs 95% pT2a).

h) Volumen tumoral.

El valor pronóstico del volumen tumoral como factor pronóstico independiente de progresión tras prostatectomía ha sido ampliamente debatido y aún no está resuelto; incluso, han existido durante estos últimos años modificaciones en las mediciones de lo que podíamos considerar o no criterios de tumor indolente.

Mayores volúmenes tumorales en piezas de prostatectomía suelen asociarse a otros factores patológicos adversos, tales como Gleason score, márgenes quirúrgicos, invasión de vesículas seminales o invasión linfovascular (Chun FK, 2007; Thompson IM, 2011). Nuestra serie no contempla un análisis directo del volumen tumoral sobre pieza de prostatectomía radical; sino indirecto sobre los datos proporcionados por la biopsia, ya discutido.

i) Invasión perineural en la pieza de prostatectomía.

La invasión perineural, definida como la infiltración del cáncer a lo largo, en o circunferencialmente alrededor de un nervio, se considera relativamente omnipresente en la pieza de PR. Teniendo en cuenta la relativa facilidad de identificarla y su propuesta importancia en, al menos, algunos grupos de pacientes, muchos patólogos informan rutinariamente este hallazgo (Fine SW, 2012). Otros anatomopatólogos consideran que no tiene ninguna utilidad como factor pronóstico e incluso no la mencionan en sus informes.

Actualmente se considera un parámetro opcional, que no se utiliza para decidir el manejo clínico, si bien se recoge en la mayoría de los protocolos internacionalmente aceptados con nota donde aclara que estos elementos pueden ser clínicamente importantes, pero aún no se han validado o utilizado regularmente en el tratamiento del paciente (Srigley JR, 2012).

El establecimiento del valor pronóstico de la invasión perineural como factor de progresión ha sido variable. Muchos autores y estudios clásicos la consideran

como un hallazgo observacional y no como un relevante evento patológico adverso, considerando que no es un factor independiente de progresión (Epstein JI, 1998).

Este concepto ha sido establecido durante largas décadas y muchos grupos han adoptado esta posición, sin embargo, un reciente meta-análisis, publicado este mismo año, recoge un total de 12 estudios, con más de 5000 pacientes, donde se determina la asociación significativa de la invasión perineural con la progresión bioquímica, tanto en la biopsia prostática como tras prostatectomía radical (Meng Y, 2015). Otro estudio contemporáneo, establece la asociación de ésta con la progresión metastásica ósea (Ciftici S, 2015).

Nuestros datos confirman el valor de estos últimos estudios, mostrando a la invasión perineural como factor asociado a la progresión bioquímica y metastásica. Además, se muestra como factor pronóstico independiente en nuestro modelo pronóstico/predictor de progresión bioquímica y supervivencia libre de progresión.

#### j) Invasión linfovascular.

La invasión linfovascular ha sido reportada en piezas de prostatectomía en el 5-53% de los casos, y definida como la presencia inequívoca de células tumorales dentro de espacios revestidos por endotelio o como la presencia de émbolos tumorales en pequeños vasos intraprostáticos. La mayoría de los estudios no diferencian entre canales linfáticos y vasculares debido a la dificultad para diferenciarlos con microscopía óptica de rutina y porque, a efectos prácticos, ambas implican que el tumor ha alcanzado el sistema circulatorio. Si es equívoca, el hallazgo se considera negativo por la mayoría de autores. Se debe tener especial cuidado para excluir artefactos por retracción o desplazamiento mecánico de las células tumorales con la hoja del bisturí (pseudoembolo), tumor dentro de los conductos prostáticos y tumor dentro de espacios perineurales. Aunque generalmente se evalúa con tinción de rutina con H-E, tinción inmunohistoquímica con anticuerpos contra CD31 (marcador panendotelial) o CD34 (marcador endotelial de vaso sanguíneo) ha sido utilizada por algunos autores para identificar casos dudosos. Inmunotinción con

anti D2-40 (podoplanina) marca vasos linfáticos y algunos autores han encontrado la presencia de invasión de vasos linfáticos peritumorales asociada significativamente con metástasis a ganglios linfáticos regionales. Tras la reunión de la ISUP 2009, el grupo de trabajo que abordó la invasión linfovascular, consensuó que debe informarse en el examen rutinario de las piezas de PR (Hierro I, 2015).

Su rol independiente como factor pronóstico es controvertido, asociándose en muchos estudios a otros factores patológicos desfavorables como el score Gleason, el estadio patológico, la presencia de márgenes quirúrgicos y la invasión de vesículas seminales (May M, 2007). En nuestra serie, la presencia de invasión linfovascular se ha asociado significativamente con la progresión bioquímica y metastásica, en concordancia con otros estudios previamente publicados (Baydar DE, 2008; Cheng L, 2005).

### **3. Modelos pronósticos/predictivos de progresión tras prostatectomía radical.**

En el campo de la oncología, la predicción del curso clínico de la enfermedad tras el tratamiento con intención curativa es de vital importancia con objeto de mejorar la calidad de la asistencia, las expectativas del paciente así como para obtener una información rigurosa acerca de la evolución pronóstica de la enfermedad.

En el cáncer de próstata, los modelos pronósticos/predictivos de progresión tras PR se pueden clasificar en varios tipos: nomogramas, tablas de predicción y redes neuronales artificiales. Éstos pueden compararse desde múltiples puntos de vista: desde su precisión predictiva, desde sus validaciones internas y externas, desde la calibración del modelo, desde el nivel de complejidad y desde su utilidad clínica (Vickers AJ, 2006; Vergouwe Y, 2002).

Hasta la fecha, diversos factores preoperatorios han sido analizados para construir modelos pronósticos/predictivos. De ellos, el estadio clínico, el nivel de PSA y el score Gleason de la biopsia se han comportado como los

principales factores para predecir un resultado patológico adverso en la pieza de prostatectomía radical. En la siguiente tabla se representan los principales modelos pronósticos/predictivos de resultado patológico adverso tras PR a partir de factores pronósticos preoperatorios (Miyake H, 2013).

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Modelo</b>	<b>N</b>	<b>Variable resultado</b>	<b>Factores pronósticos</b>	<b>Validación interna</b>
<b>Partin</b>	1997	Tabla de riesgo	4133	EEP, VVSS, pN	Tc, PSA, Gleason	72,4%
<b>Steuber</b>	2006	Nomograma	1118	EEP	Tc, PSA, Gleason, volumen tumoral	84%
<b>Gallina</b>	2007	Nomograma	666	VVSS	Tc, PSA, Gleason, volumen tumoral	79,2%
<b>Ohuri</b>	2004	Nomograma	763	EEP	TC, PSA, Gleason, volumen tumoral	80,6%
<b>Koh</b>	2003	Nomograma	763	VVSS	Tc, PSA, Gleason	88,3%
<b>Cagiannos</b>	2003	Nomograma	5510	pN	Tc, PSA, Gleason	76%
<b>Briganti</b>	2006	Nomograma	602	pN	Tc, PSA, Gleason	76%%
<b>Briganti</b>	2007	Nomograma	565	pN	Tc, PSA, Gleason	80,2%
<b>Baccala</b>	2007	Nomograma	6740	VVSS	Tc, PSA, Gleason, edad	80%

Existen también modelos descritos que evalúan factores pronósticos preoperatorios para predecir progresión BQ o mortalidad cáncer específica. En la siguiente tabla se representan los principales modelos pronósticos/predictivos de progresión BQ a partir de factores postoperatorios (Miyake H, 2013).

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Modelo</b>	<b>N</b>	<b>Variable resultado</b>	<b>Factores pronósticos</b>	<b>Validación interna</b>
<b>Cooperberg</b>	2005	Probabilidad	1439	Progresión BQ	Tc, PSA, Gleason, volumen tumoral, edad	66%
<b>D'Amico</b>	1998	Probabilidad	888	Progresión BQ	Tc, PSA, Gleason	-
<b>Kattan</b>	1998	Nomograma	983	Progresión BQ	Tc, PSA, patrones Gleason	74%
<b>Stephenson</b>	2006	Nomograma	1978	Progresión BQ	Tc, PSA, Gleason, volumen tumoral, tiempo desde la cirugía	76%

Nuestro modelo pronóstico/predictivo de progresión BQ a partir de factores preoperatorios muestra una validez interna del 76%, similar a la superior de los publicados, y contempla como factores pronósticos independientes de progresión a los niveles de PSA (PSA > 10 ng/ml), al estadio clínico, al score Gleason de la biopsia y al volumen tumoral biopsico, medido en número de cilindros positivos. El hallazgo de estos factores muestra a nuestro modelo como el más completo y de mayor validación interna, junto al modelo publicado por Stephenson (Miyake H, 2013).

Es evidente que los modelos pronósticos/predictivos preoperatorios incluirán factores preoperatorios; sin embargo, debemos tener en cuenta que, como norma general, y según lo publicado, los modelos que incluyen factores postoperatorios son más fiables, puesto que tras cirugía radical prostática es posible obtener información patológica de la pieza quirúrgica. En la siguiente tabla se representan los principales modelos pronósticos/predictivos de progresión BQ considerando los factores pronósticos postoperatorios (Miyake H, 2013).

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Modelo</b>	<b>N</b>	<b>Variable resultado</b>	<b>Factores pronósticos</b>	<b>Validación interna</b>
<b>D'Amico</b>	1998	Tabla de riesgo	862	Progresión BQ	pT, PSA, Gleason, márgenes	-
<b>Kattan</b>	1999	Nomograma	996	Progresión BQ	PSA, Gleason, EEP, VVSS, pN, márgenes	89%
<b>Stephenson</b>	2005	Nomograma	1881	Progresión BQ	PSA, Gleason, EEP, VVSS, pN, márgenes	86%
<b>Walz</b>	2009	Nomograma	2911	Progresión BQ	PSA, Gleason, EEP, VVSS, pN, márgenes	-
<b>Suardi</b>	2008	Nomograma	601	Progresión BQ	pT, Gleason, márgenes, RT adyuvante	77,2%

Nuestro modelo pronóstico/predictivo de progresión BQ a partir de factores postoperatorios muestra una validez interna del 86%, similar a la superior de los publicados, y contempla como factores pronósticos independientes de progresión al estadiaje patológico, al score Gleason de la pieza quirúrgica y a la infiltración perineural. A diferencia de los otros modelos publicados, los márgenes quirúrgicos no se han mostrado como factor pronóstico independientes en nuestro modelo. En cambio, la infiltración perineural de la pieza, no incluida en los modelos predictores previos, sí se ha comportado como un factor pronóstico independiente.

Asimismo, hemos realizado un modelo pronóstico/predictivo de supervivencia libre de progresión BQ a partir de factores pronósticos preoperatorios y postoperatorios, con objeto de evaluar, no sólo el evento progresión BQ, sino el tiempo medio de Sv libre. En este modelo, el estadiaje clínico, el nivel de PSA (>10 ng/ml), el score Gleason de la biopsia, el volumen tumoral biópsico (medido como porcentaje de afectación tumoral), el score Gleason de la pieza, la multifocalidad de los márgenes quirúrgicos, la infiltración perineural y el estadiaje patológico, se han comportado como factores pronósticos independientes de menor Sv libre de progresión BQ.

También existen descritos modelos pronósticos/predictivos que evalúan la predicción de eventos finales de la enfermedad, como progresión metastásica o mortalidad cáncer específica. En ellos, el tiempo de duplicación del PSA, el score Gleason y el tiempo desde la cirugía radical hasta la progresión BQ, son los factores pronósticos que han mostrado mayor significación (D'Amico AV, 2004; Freedland SJ, 2005; Zhou P, 2005). El porcentaje de eventos metastásicos presente en nuestra serie (N=7) no nos ha permitido generar un modelo pronóstico/predictivo de enfermedad metastásica.

## VII. CONCLUSIONES

**1ª)** La prostatectomía radical laparoscópica es una opción terapéutica factible y con buenos resultados oncológicos para el tratamiento del cáncer de próstata localizado.

**2ª)** El estadiaje clínico, el nivel de PSA, el score Gleason de la biopsia prostática y el número de cilindros positivos, se muestran como factores preoperatorios pronósticos independientes de progresión bioquímica.

**3ª)** El score Gleason de la pieza quirúrgica, el estadiaje patológico y la infiltración perineural, se comportan como factores postoperatorios pronósticos independientes de progresión bioquímica.

**4ª)** El estadiaje clínico, el nivel de PSA, el score Gleason de la biopsia y el porcentaje de afectación tumoral, son factores preoperatorios pronósticos independientes de supervivencia libre de progresión bioquímica.

**5ª)** El score Gleason de la pieza quirúrgica, el estadiaje patológico, la infiltración perineural y la multifocalidad de los márgenes quirúrgicos, se presentan como factores postoperatorios pronósticos independientes de supervivencia libre de progresión bioquímica.

**6ª)** El estadiaje clínico, el score Gleason de la pieza quirúrgica, el estadiaje patológico, la invasión perineural y la invasión linfovascular se asocian al riesgo de padecer progresión metastásica.

**7ª)** La validez interna de nuestros modelos predictivos, pre y postoperatorio, es elevada y similar a la de las series publicadas. El modelo postoperatorio aporta como novedoso la determinación de la infiltración perineural como factor pronóstico independiente.

**8ª)** Los pacientes con score Gleason en la pieza de 7 (4+3) y  $\geq 8$ , en concomitancia con enfermedad no órgano-confinada (pT3a y pT3b), presentan el peor perfil oncológico de nuestra serie. Existe gran divergencia entre los pacientes con score Gleason 7 (3+4) y 7 (4+3).

**9ª)** El estudio de correlación histopatológica del grado de la biopsia prostática con la pieza quirúrgica demuestra en nuestra serie que, aún incorporando las recomendaciones realizadas desde la ISUP de 2005, continúa existiendo infragradación del grado tumoral biopsico respecto a la pieza quirúrgica.

**10ª)** La mayor variabilidad interobservador se produce en la determinación del patrón 4 del score Gleason 7. La incorporación de uropatólogos para el análisis de la gradación tumoral mejora esta variabilidad.

**11ª)** El estudio de los grupos pronósticos establecidos en la ISUP 2014 en nuestra serie, confirma la existencia de dos perfiles oncológicos opuestos: i) grupos 1 y 2, de mejor pronóstico y ii) grupos 3, 4 y 5, de peor pronóstico. Por ello, es necesario considerar clínicamente estas recomendaciones, estratificando el score Gleason 7 en dos grupos diferentes: grupo pronóstico 2 (score 3+4) y grupo pronóstico 3 (score 4+3).

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

**A**

**Abrahamsson P**, Artibani W, Chapple CR, Wirth M. European Association of Urology position statement on screening for prostate cancer. *Eur Urol* 2009;56(2):270– 271.

**Abrahamsson PA**. Neuroendocrine cells in tumour growth of the prostate. *Endocr Relat Cancer*. 1999 Dec;6(4):503-19.

**Agalliu I**, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. *Clin Cancer Res* 2009; 15:1112.

**Alberti I**, Barboro P, Barbesino M, Sanna P, Pisciotto L, Parodi S, Nicolò G, Boccardo F, Galli S, Patrone E, Balbi C. Changes in the expression of cytokeratins and nuclear matrix proteins are correlated with the level of differentiation in human prostate cancer. *J Cell Biochem*. 2000 Sep 7;79(3):471-85.

**Alkhateeb S**, Alibhai S, Fleshner N, Finelli A, Jewett M, Zlotta A, Nesbitt M, Lockwood G, Trachtenberg J. Impact of positive surgical margins after radical prostatectomy differs by disease risk group. *J Urol*. 2010 Jan;183(1):145-50.

**Allen NE**, Key TJ, Appleby PN, et al. Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2008; 98:1574.

**Alenda O**, Ploussard G, Mouracade P, Xylinas E, de la Taille A, Allory Y, Vordos D, Hoznek A, Abbou CC, Salomon L. Impact of the primary Gleason pattern on biochemical recurrence-free survival after radical prostatectomy: a single-center cohort of 1,248 patients with Gleason 7 tumors. *World J Urol*. 2011 Oct;29(5):671-6.

**Allott EH**, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol* 2013; 63:800.

**Anandadas CN**, Clarke NW, Davidson SE, et al. Early prostate cancer– which treatment do men prefer and why? *BJU Int* 2011;107(11):1762– 1768.

**Antonarakis ES**, Feng Z, Trock BJ, et al. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. *BJU Int* 2012; 109:32.).

**Aprikian AG**, Han K, Guy L, Landry F, Begin LR, Chevalier S. Neuroendocrine differentiation and the bombesin/gastrin-releasing peptide family of neuropeptides in the progression of human prostate cancer. *Prostate Suppl.* 1998;8:52-61.

**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.

**Arnold M**, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, Renehan AG, Forman D, Soerjomataram I. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer.* 2015 Jun;51(9):1164-87.

**Aydin H**, Tsuzuki T, Hernandez D, et al. Positive proximal (bladder neck) margin at radical prostatectomy confers greater risk of biochemical progression. *Urology* 2004 Sep; 64(3):551-5.

## **B**

**Baccala A**, Reuther AM, Bianco FJ Jr, Scardino PT, Kattan MW, Klein EA. Complete resection of seminal vesicles at radical prostatectomy results in substantial long-term disease-free survival: multi-institutional study of 6740 patients. *Urology* 2007 Mar;69(3):536-40.

**Bagnardi V**, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer* 2001; 85:1700.

**Baydar DE**, Baseskioglu B, Ozen H, Geyik PO. Prognostic significance of lymphovascular invasion in clinically localized prostate cancer after radical prostatectomy. *ScientificWorldJournal*. 2008 Mar 17;8:303-12.

**Benedetti-Padrón I**. Atrofia inflamatoria proliferativa: potencial lesión precursora de adenocarcinoma prostático. *Rev.cienc.biomed*.2014;5(1):88-99.

**Bill-Axelson A**, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(18):1708–1717.

**Billis A**, Guimaraes MS, Freitas LL, et al. The impact of the 2005 International Society of Urological Pathology consensus conference on standard Gleason grading of prostatic carcinoma in needle biopsies. *J Urol* 2008;180:548–52.

**Bollens R**, Sandhu S, Roumeguere T, Quackels T, Schulman C. Laparoscopic radical prostatectomy: the learning curve. *Curr Opin Urol*. 2005 15:79–82.

**Bostwick DG**, Montironi R. Prostatic intraepithelial neoplasia and the origins of prostatic carcinoma. *Pathol Res Pract*. 1995 Sep;191(9):828-32.

**Brenes F**, Ródenas JL, Lleal C. Hiperplasia benigna de próstata: Manejo y abordaje por el médico de A.P. En: el médico interactivo diario electrónico de la sanidad ([medynet.com/elmedico](http://medynet.com/elmedico)). Nº 892-10. Enero-03.

**Brasky TM**, Darke AK, Song X, et al. Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:1132.

**Bruner DW**, Moore D, Parlanti A, et al. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2003; 107:797.

## C

**Caster JM**, Falchook AD, Hendrix LH, Chen RC. Risk of Pathologic Upgrading or Locally Advanced Disease in Early Prostate Cancer Patients Based on Biopsy Gleason Score and PSA: A Population-Based Study of Modern Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92:244.

**Castro E**, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:1748.

**Castro E**, Goh C, Leongamornlert D, et al. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015; 68:186.

**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.

**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.

**Cayuela A**, Cayuela L, Ruiz-Romero MV, Rodríguez-Domínguez S, Lendínez-Cano G, Bachiller-Burgos J. Has prostate cancer mortality in Spain stopped its decline?. *Actas Urol Esp.* 2015 Jul 9.

**Charlson ME**, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373– 383.

**Cheng L**, Jones TD, Lin H, Eble JN, Zeng G, Carr MD, Koch MO. Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor in prostatic adenocarcinoma. *J Urol*. 2005 Dec;174(6):2181-5.

**Chou R**, LeFevre ML. Prostate cancer screening– the evidence, the recommendations, and the clinical implications. *J Am Med Assoc* 2011;306(24):2721– 2722.

**Chun FK**, Briganti A, Jeldres C, Gallina A, Erbersdobler A, Schlomm T, Walz J, Eichelberg C, Salomon G, Haese A, Currlin E, Ahyai SA, Bénard F, Huland H, Graefen M, Karakiewicz PI. Tumour volume and high grade tumour volume are the best predictors of pathologic stage and biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur J Cancer*. 2007 Feb;43(3):536-43.

**Ciftci S**, Yilmaz H, Ciftci E, Simsek E, Ustuner M, Yavuz U, Muezzinoglu B, Dillioglugil O. Perineural invasion in prostate biopsy specimens is associated with increased bone metastasis in prostate cancer. *Prostate*. 2015 Nov;75(15):1783-9.

**Condon MS**, Bosland MC. The role of stromal cells in prostate cancer development and progression. *In Vivo*. 1999 Jan-Feb;13(1):61-5.

**Cooperberg MR**, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J, Carroll PR. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2005 Jun;173(6):1938-42.

**Cózar JM**, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, Pedrosa E. [National prostate cancer registry 2010 in Spain]. *Actas Urol Esp.* 2013 Jan;37(1):12-9.

**Cózar JM**, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H; 25 Urology Units, Asociación Española de Urología, Cantalapiedra A, Pedrosa E. *BJU Int.* 2012 Dec;110(11 Pt B):E701-6.

**Crawford ED**, Bennett CL, Stone NN, et al. Comparison of perspectives on prostate cancer: analyses of survey data. *Urology* 1997;50(3):366– 372.].

**Crawford ED**, DeAntoni EP, Etzioni R, et al . Serum prostate-specific antigen and digital rectal examination for early detection of prostate cancer in a national communitybased program. The Prostate Cancer Education Council. *Urology* 1996;47(6): 863.

## D

**Daskivich TJ**, Chamie K, Kwan L, et al. Comorbidity and competing risks for mortality in men with prostate cancer. *Cancer* 2011;117(20):4642– 4650.

**Davison BJ**, So AI, Goldenberg SL. Quality of life, sexual function and decisional regret at 1 year after surgical treatment for localized prostate cancer. *BJU Int* 2007;100(4):780– 785.].

**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.

**D'Amico AV**, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N. Engl. J. Med* 2004; 351: 125–135.

**D'Amico AV**, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Schultz D. Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Dec 1;20(23):4567-73.

**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(6Pt 1): 2098–101.

**De Angelis R**, Sant M, Coleman MP, et al; EUROCORE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE-5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014 Jan;15(1):23-34.

**De Carlo F**, Celestino F, Verri C, Masedu F, Liberati E, Di Stasi SM. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: surgical, oncological, and functional outcomes: a systematic review. *Urol Int*. 2014;93(4):373-83. doi: 10.1159/000366008.

**de la Taille A**, Antiphon P, Salomon L, Cherfan M, Porcher R, Hoznek A, Saint F, Vordos D, Cicco A, Yiou R, Zafrani ES, Chopin D, Abbou CC. Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate. *Urology*. 2003 Jun;61(6):1181-6.

**Deng FM**, Donin NM, Pe Benito R, Melamed J, Le Nobin J, Zhou M, Ma S, Wang J, Lepor H. Size-adjusted Quantitative Gleason Score as a Predictor of Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2015 Oct 30. pii: S0302-2838(15)01007-6. doi: 10.1016/j.eururo.2015.10.026.

**Denis L**, Joniau S, Bossi A, et al. PCA: prostate cancer, patient-centred approach or both? *BJU Int* 2012;110(1):16.]

**Donovan J**, Hamdy F, Neal D, et al. ProtecT Study Group. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess* 2003;7(14):1-88.

## E

**Eastham JA**, Kuroiwa K, Ohori M, Serio AM, Gorbonos A, Maru N, Vickers AJ, Slawin KM, Wheeler TM, Reuter VE, Scardino PT. Prognostic significance of location of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urology*. 2007 Nov;70(5):965-9.

**Eggner SE**, Scardino PT, Walsh PC et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol* 2011; 185(3): 869-75.

**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 May;175(5):1605-12.

**Emerson RE**, Koch 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: 225–229.

**Epstein JI**. Evaluation of radical prostatectomy capsular margins of resection. The significance of margins designated as negative, closely approaching, and positive. *Am J Surg Pathol* 1990;14:626–632.

**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 Jul;150(1):135-41.

**Epstein JI**. Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Hum Pathol* 1995. 26, 223-229.

**Epstein JI**, Carmichael M, Walsh PC. Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: definition and relation of tumor volume, grade and margins of resection to prognosis. *J Urol*. 1993 May;149(5):1040-5.

**Epstein JI**. The role of perineural invasion and other bio-characteristics as prognostic markers for localized prostate cancer. *Sem Urol Oncol*, 16 (1998), pp. 124–128.

**Epstein JI**, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005 Sep;29(9):1228-42.

**Epstein JI**, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; and the Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2015 Oct 21. [Epub ahead of print].

**Epstein JI**, Sauvageot J. Do close but negative margins in radical prostatectomy specimens increase the risk of postoperative progression? *J Urol* 1997;157:241–243.

**Ewing CM**, Ray AM, Lange EM, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med* 2012; 366:141.

## F

**Falzarano SM**, Magi-Galuzzi C. Prostate cancer staging and grading at radical prostatectomy over time. *Adv Anat Pathol* 2011; 18(2): 159-64.

**Farnsworth WE**. Prostate stroma: physiology. *Prostate*. 1999 Jan 1;38(1):60-72.

**Feldman BJ**, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2001;1:34-45.

**Figueiredo JC**, Grau MV, Haile RW, et al. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:432.

**Fine SW**, Amin MB, Berney DM. et al. A Contemporary Update on Pathology Reporting for Prostate Cancer: Biopsy and Radical Prostatectomy Specimens. *Eur Urol* 2012;62: 20-39.

**Fischer M**, Visser A, Voerman B, et al. Treatment decision making in prostate cancer: patients' participation in complex decisions. *Patient Educ Couns* 2006;63(3):308– 313.

**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.

**Freedland SJ**, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2005 Jul 27;294(4):433-9.

## **G**

**Gaëlle Fromont G**, Godet J, Pires C et al. Biological significance of perineural invasion (PNI) in prostate cancer. *The Prostate* 2012; 72(5): 542-48.

**Gallina A**, Chun FK, Suardi N, et al. Comparison of stage migration patterns between Europe and the USA: an analysis of 11 350 men treated with radical prostatectomy for prostate cancer. *BJU Int* 2008; 101:1513.

**Gaudin PB**, Epstein JI. Adenosis of the prostate. Histologic features in needle biopsy specimens. *Am J Surg Pathol.* 1995 Jul;19(7):737-47.

**Ghann PH**, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *J Am Med Assoc* 1995; 273(4):289.

**Gleason DF**, Mellinger GT; Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. 1974. *J Urol.* 2002 Feb;167(2 Pt 2):953-8; discussion 959.

**Greene KL**, Albertsen PC, Babaian RJ, et al . Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol* 2009;182(5):2232– 2241.

**Grignon DJ**, Ro JY, Ordoñez NG, Ayala AG, Cleary KR. Basal cell hyperplasia, adenoid basal cell tumor, and adenoid cystic carcinoma of the prostate gland: an immunohistochemical study. *Hum Pathol.* 1988 Dec;19(12):1425-33.

**Grignon DJ**, Ro JY, Srigley JR, Troncoso P, Raymond AK, Ayala AG. Sclerosing adenosis of the prostate gland. A lesion showing myoepithelial differentiation. *Am J Surg Pathol.* 1992 Apr;16(4):383-91.

**Grimes CA**, Jope RS. The multifaceted roles of glycogen synthase kinase 3beta in cellular signaling. *Prog Neurobiol* 2001;65:391-426.

**Guo CC**, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: histologic features and clinical significance. *Mod Pathol.* 2006;19:1528–1535.

**Gudmundsson J**, Sulem P, Steinthorsdottir V, et al. Two variants on chromosome 17 confer prostate cancer risk, and the one in TCF2 protects against type 2 diabetes. *Nat Genet* 2007; 39:977.

**Guillonneau B**, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris technique. *J Urol*. 2000 Jun;163(6):1643-9.

## H

**Haiman CA**, Patterson N, Freedman ML, et al. Multiple regions within 8q24 independently affect risk for prostate cancer. *Nat Genet* 2007; 39:638.

**Hankey BF**, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, Ries LA, Merrill RM, Kaplan RS. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(12):1017. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. DeLongchamps NB, Singh A, Haas GP. *Cancer Control*. 2006;13(3):158.

**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.

**Heidenreich A**, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*. 2014 Jan;65(1):124-37.

**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.

**Heinlein CA**, Chang C. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr Rev* 2004;25:276-308.

**Hierro I.** Estudio microscópico de la biopsia prostática extensiva y de las muestras de RTU. Estudio microscópico de las piezas de prostatectomía. Caps 3 y 4 en la Guía: Recomendaciones de buena práctica en el manejo de muestras, aplicación de inmunohistoquímica y marcadores moleculares en Uropatología del libro blanco de la SEAP. 2015.

**Higashihara E,** Nutahara K, Kojima M, et al . Significance of free prostate-specific antigen and gamma-seminoprotein in the screening of prostate cancer. Prostate Suppl 1996;7:40– 47.

**Horwich A,** Parker C, de Reijke T, Kataja V, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2013; 24 (Supplement 6): 106–114.

**Howlader N,** Noone AM, Krapcho M, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975– 2009 (Vintage 2009 Populations). SEER Fact Sheets: Prostate. Available at <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>. 2012– 2013.

**Hruza M,** Bermejo JL, Flinspach B, Schulze M, Teber D, Rumpelt HJ, Rassweiler JJ. Long-term oncological outcomes after laparoscopic radical prostatectomy. BJU Int. 2013 Feb;111(2):271-80.

**I**

**Iczkoswski KA,** Scott L. Frequency of positive margin at prostatectomy and its effect on patient outcome. Prostate Cancer 2011,doi:10.1155/2011/673021.

**Ilic D,** Neuberger MM, Djulbegovic M, et al. Screening for prostate cancerCochrane Database Syst Rev 2013 Jan;1:CD004720.

**J**

**Jeldres C**, Latouff J-B, Saad F. Predicting life expectancy in prostate cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009;3(3):166– 169. 10.

**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.

**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.

**K**

**Karakiewicz PI**, Eastham JA, Graefen M, Cagiannos I, Stricker PD, Klein E, Cangiano T, Schröder FH, Scardino PT, Kattan MW. Prognostic impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer: multi-institutional assessment of 5831 patients. *Urology*. 2005 Dec;66(6):1245-50.

**Khani F**, Epstein JI. Prostate biopsy specimens with Gleason score 3+3= 6 and intraductal carcinoma: radical prostatectomy findings and clinical outcomes. *Am J Surg Pathol*. 2015. [Epub ahead of print].

**Kimura K**, Tsuzuki T, Kato M, et al. Prognostic value of intraductal carcinoma of the prostate in radical prostatectomy specimens. *Prostate*. 2014;74:680–687.

**Kobus T**, McDannold N. Update on Clinical Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2015 Nov;23(4):657-67. doi: 10.1016/j.mric.2015.05.013.

**Koivisto P**, Kolmer M, Visakorpi T, Kallioniemi OP. Androgen receptor gene and hormonal therapy failure of prostate cancer. *Am J Pathol* 1998;152:1-9.

**Koulikov D**, Mohler MC, Mehedint DC, Attwood K, Wilding GE, Mohler JL. Low detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy--treat or watch?. *J Urol* 2014 Nov;192(5):1390-6.

**Kovi J**, Jackson MA, Heshmat MY. Ductal spread in prostatic carcinoma. *Cancer*. 1985;56:1566–1573.

**Kristal AR**, Till C, Platz EA, et al. Serum lycopene concentration and prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20:638.

**Kryvenko ON**, Gupta NS, Virani N, et al. Gleason score 7 adenocarcinoma of the prostate with lymph node metastases: analysis of 184 radical prostatectomy specimens. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137:610–617.

**Kulac I**, Haffner MC, Yegnasubramanian S, Epstein JI, De Marzo AM. Should Gleason 6 be labeled as cancer?. *Curr Opin Urol*. 2015 May;25(3):238-45.

**Kurahashi N**, Iwasaki M, Inoue M, et al. Plasma isoflavones and subsequent risk of prostate cancer in a nested case-control study: the Japan Public Health Center. *J Clin Oncol* 2008; 26:5923.

## L

**Lawson KA**, Wright ME, Subar A, et al. Multivitamin use and risk of prostate cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:754.

**Lee AK**, D'Amico AV. Utility of prostate-specific antigen kinetics in addition to clinical factors in the selection of patients for salvage local therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:8192.

**Li L**, Ittmann MM, Ayala G, Tsai MJ, Amato RJ, Wheeler TM, Miles BJ, Kadmon D, Thompson TC. The emerging role of the PI3-K-Akt pathway in prostate cancer progression. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005; 8:108-18.

**Lin D**, Meyer DJ, Ketterer B, Lang NP, Kadlubar FF. Effects of human and rat glutathione S-transferases on the covalent DNA binding of the N-acetoxy derivatives of heterocyclic amine carcinogens in vitro: a possible mechanism of organ specificity in their carcinogenesis. *Cancer Res* 1994;54:4920-6.

**Loeb S**, Schaeffer EM, Trock BJ, Epstein JI, Humphreys EB, Walsh PC. What are the outcomes of radical prostatectomy for high-risk prostate cancer?. *Urology*. 2010 Sep;76(3):710-4.

**Luengo-Fernandez R**, Leal J, Gray A, et al. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol* 2013 Nov;14(12):1165-74.

**Lund L**, Svolgaard N, Poulsen MH. Prostate cancer: a review of active surveillance. *Res Rep Urol*. 2014 Aug 16;6:107-12.

## **M**

**Ma J**, Stampfer MJ, Gann PH, et al. Vitamin D receptor polymorphisms, circulating vitamin D metabolites, and risk of prostate cancer in United States physicians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7:385.

**Macri E**, Loda M. Role of p27 in prostate carcinogenesis. *Cancer Metastasis Rev* 1998;17:337-44.

**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.

**Marks RA**, Lin H, Koch MO, et al. Positive-block ratio in radical prostatectomy specimens is an independent predictor of PSA recurrence. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:877-81.

**Martínez-Piñeiro L**, Cáceres F, Sánchez C, Tabernero A, Cansino JR, Alonso S, Cisneros J, de la Peña JJ: Learning Curve of Laparoscopic Radical Prostatectomy in a University Teaching Hospital: Experience after the First 600 Cases. *Eur Urol Suppl.* 2006;5:914-924.

**May M**, Kaufmann O, Hammermann F, Loy V, Siegsmund M. Prognostic impact of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens. *BJU Int.* 2007 Mar;99(3):539-44.

**McNeal JE**, Yemoto CE. Spread of adenocarcinoma within prostatic ducts and acini. Morphologic and clinical correlations. *Am J Surg Pathol.* 1996;20:802–814.

**Meng Y**, Liao YB, Xu P, Wei WR, Wang J. Perineural invasion is an independent predictor of biochemical recurrence of prostate cancer after local treatment: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Aug 15;8(8):13267-74.

**Mitrou PN**, Albanes D, Weinstein SJ, et al. A prospective study of dietary calcium, dairy products and prostate cancer risk (Finland). *Int J Cancer* 2007; 120:2466.

**Miyai K**, Divatia MK, Shen SS, et al. Heterogeneous clinicopathological features of intraductal carcinoma of the prostate: a comparison between “precursor-like” and “regular type” lesions. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7:2518–2526.

**Miyake H**, Fujisawa M. Prognostic prediction following radical prostatectomy for prostate cancer using conventional as well as molecular biological approaches. *Int J Urol*. 2013 Mar;20(3):301-11.

**Montironi R**, Cheng L, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Mikuz G, Kirkali Z, Montorsi F. Original Gleason System Versus 2005 ISUP Modified Gleason System: The Importance of Indicating Which System Is Used in the Patient's Pathology and Clinical Reports. *Eur Urol*. 2010 Sep;58(3):369-73.

**Montironi R**, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Santoni M, Briganti A, Montorsi F, Cheng L. Does prostate acinar adenocarcinoma with Gleason Score 3+3=6 have the potential to metastasize?. *Diagn Pathol*. 2014 Oct 18;9:190.

**Moore CM**, Kasivisvanathan V, Eggener S, Emberton M, Fütterer JJ, Gill IS, Grubb Iii RL, Hadaschik B, Klotz L, Margolis DJ, Marks LS, Melamed J, Oto A, Palmer SL, Pinto P, Puech P, Punwani S, Rosenkrantz AB, Schoots IG, Simon R, Taneja SS, Turkbey B, Ukimura O, van der Meulen J, Villers A, Watanabe Y; START Consortium. Standards of reporting for MRI-targeted biopsy studies (START) of the prostate: recommendations from an International Working Group. *Eur Urol*. 2013 Oct;64(4):544-52.

**Moyer VA**. On behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2012;157(2):120– 134.

**Myers RB**, Grizzle WE. Changes in biomarker expression in the development of prostatic adenocarcinoma. *Biotech Histochem*. 1997 Mar;72(2):86-95.

**N**

**National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** NCCN Clinical practice guidelines in oncology.

[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).

**Nelson WG,** De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:366-81.

**P**

**Pagano MJ,** Whalen MJ, Paulucci DJ, Reddy BN, Matulay JT, Rothberg M, Scarberry K, Patel T, Shapiro EY, RoyChoudhury A, McKiernan J, Benson MC, Badani KK. Predictors of biochemical recurrence in pT3b prostate cancer after radical prostatectomy without adjuvant radiotherapy. *Prostate.* 2015 Oct 20. doi: 10.1002/pros.23114.

**Parker AS,** Thiel DD, Bergstralh E, et al. Obese men have more advanced and more aggressive prostate cancer at time of surgery than non-obese men after adjusting for screening PSA level and age: results from two independent nested case-control studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013; 16:352.

**Pienta KJ,** Bradley D. Mechanisms underlying the development of androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:1665-71.

**Ploussard G,** Rotondo S, Salomon L. The prognostic significance of bladder neck invasion in prostate cancer: is microscopic involvement truly a T4 disease? *BJU Int* 2009;105(6):776-8.

**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. *BJUI* 2010; 105(4): 472-75.

**Potosky AL**, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *J Am Med Assoc* 1995;273(7):548– 552.

**Pound CR**, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281:1591.

**Powell IJ**, Carpten J, Dunston G, Kittles R, Bennett J, Hoke G, Pettaway C, Weinrich S, Vijayakumar S, Ahaghotu CA, Boykin W, Mason T, Royal C, Baffoe-Bonnie A, Bailey-Wilson J, Berg K, Trent J, Collins F. African-American heredity prostate cancer study: a model for genetic research. *J Natl Med Assoc*. 2001 Apr;93(4):120-3.

**Punnen S**, Cooperberg MR, D'Amico AV, et al. Management of biochemical recurrence after primary treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2013; 64:905.

## **R**

**Radwan MH**, Yan Y, Luly JR et al. Prostate-specific antigen density predicts adverse pathology and increased risk of biochemical failure. *Urology* 2007; 69:1121–1127.

**Rassweilwr JJ**, Erdogru T, Sugiono M, Hrutza M, Teber D. Transperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: technical variations, oncologic and functional results, and training. En: Gil IS (ed). *Textbook of laparoscopic urology*. New York; Informa Healthcare USA, Inc.; 2006. p:677-703.

**Rassweiler J**, Stolzenburg J, Sulser T, Deger S, Zumbé J, Hofmockel G, John H, Janetschek G, Fehr JL, Hatzinger M, Probst M, Rothenberger KH, Poulakis V, Truss M, Popken G, Westphal J, Alles U, Fornara P. Laparoscopic radical prostatectomy - the experience of the German Laparoscopic Working Group. *Eur Urol*. 2006 Jan;49(1):113-9.

**Raymond VM**, Mukherjee B, Wang F, et al. Elevated risk of prostate cancer among men with Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2013; 31:1713.

**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.

**Reese AC**, Cowan JE, Brajtbord JS, Harris CR, Carroll PR, Cooperberg MR. The quantitative Gleason score improves prostate cancer risk assessment. *Cancer* 2012; 118(24):6046–54.)

**Reese AC**, Cooperberg MR, Carroll PR. Minimal impact of clinical stage on prostate cancer prognosis among contemporary patients with clinically localized disease. *J Urol* 2010;184:114– 119

**Reynard J**, Brewster S, Biers S. *Oxford Handbook of Urology* . Oxford: Oxford University Press; 2009.

**Richters A**, Derks J, Fossion LM, Kil PJ, Verhoeven RH, Aarts MJ. Presence and Number of Positive Surgical Margins after Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: Effect on Oncological Outcome in a Population-Based Cohort. *Urol Int*. 2015 Nov 3. [Epub ahead of print].

**Ro JY**, Ayala AG, Ordonez NG, Cartwright J Jr, Mackay B. Intraluminal crystalloids in prostatic adenocarcinoma. Immunohistochemical, electron microscopic, and x-ray microanalytic studies. *Cancer*. 1986 Jun 15;57(12):2397-407.

**Robinson BD**, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate without invasive carcinoma on needle biopsy: emphasis on radical prostatectomy findings. *J Urol*. 2010;184:1328–1333.

**Roddam AW**, Allen NE, et al. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:170.

**Roddam AW**, Allen NE, Appleby P, et al. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies. *Ann Intern Med* 2008; 149:461.

## S

**Sailer V**, Stephan C, Wernert N, Perner S, Jung K, Dietel M, Kristiansen G. Comparison of p40 ( $\Delta$ Np63) and p63 expression in prostate tissues--which one is the superior diagnostic marker for basal cells?. *Histopathology*. 2013 Jul;63(1):50-6.

**Schroder FH**. Stratifying risk-- the U.S. Preventive Services Task Force and prostatecancer screening. *N Engl J Med* 2011;365(21):1953-- 1955.

**Schuessler WW**, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR: Laparoscopic radical prostatectomy: Initial short term experience. *Urology*. 1997;50:854-857.

**Schwartz GG**, Hulka BS. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (Hypothesis). *Anticancer Res* 1990; 10:1307.

**Severi G**, English DR, Hopper JL, Giles GG. Re: Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:794.

**Sevoll E**, Saeter T and Vlatkovic L et al (). Impact of a tertiary Gleason pattern 4 or 5 on clinical failure and mortality after radical prostatectomy for clinically localised prostate cancer. *BJU Int*. 2012; 109:1489-1494.

**Shariat SF**, Roehrborn CG. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol* 2008 Fall;10(4):262-80.

**Sim HG**, Telesca D, Culp SH, Ellis WJ, Lange PH, True LD, Lin DW. Tertiary Gleason pattern 5 in Gleason 7 prostate cancer predicts pathological stage and biochemical recurrence. *J Urol*. 2008 May;179(5):1775-9.

**Sinha R**, Park Y, Graubard BI, et al. Meat and meat-related compounds and risk of prostate cancer in a large prospective cohort study in the United States. *Am J Epidemiol* 2009; 170:1165.

**Sooriakumaran P**, Haendler L, Nyberg T et al. Biochemical recurrence after robot-assisted radical prostatectomy in a European single-centre cohort with a minimum follow-up time of 5 years. *Eur Urol* 2012; 62:768–774.

**Srirangam SJ**, Pearson E, Grose C, et al. Partner's influence on patient preference for treatment in early prostate cancer. *BJU Int* 2003;92(4):365– 369.

**Srigley JR**, Humphrey PA, Amin MB et al. , Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Prostate Gland Protocol. June 2012. Cancer Protocols - College of American Pathologists. [www.cap.org/cancerprotocols](http://www.cap.org/cancerprotocols).

**Steers WD**. 5alpha-reductase activity in the prostate. *Urology* 2001;58:17-24.

**Stevens VL**, McCullough ML, Diver WR, et al. Use of multivitamins and prostate cancer mortality in a large cohort of US men. *Cancer Causes Control* 2005; 16:643.

**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.

**Sung MT**, Lin H, Koch MO, et al. Radial distance of extraprostatic extension measured by ocular micrometer is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence: A new proposal for the substaging of pT3a prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(2):311-18.

**Swanson GP**, Basler JW. Prognostic factors for failure after prostatectomy. *J Cancer*. 2010 Dec 7;2:1-19.

## T

**Tewari A**, et al. Positive Surgical Margin and Perioperative Complication Rates of Primary Surgical Treatments for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Retropubic, Laparoscopic, and Robotic Prostatectomy. *Eur Urol* (2012), doi:10.1016/j.eururo.2012.02.029.

**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.

**Tuohimaa P**, Tenkanen L, Ahonen M, et al. Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries. *Int J Cancer* 2004; 108:104.

## U

**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.

**V**

**Valeri A**, Cormier L, Moineau MP, et al. Targeted screening for prostate cancer in high risk families: early onset is a significant risk factor for disease in first degree relatives. *J Urol* 2002; 168:483.

**Van der Kwast T**, Al Daoud N, Collette L, et al. Biopsy diagnosis of intraductal carcinoma is prognostic in intermediate and high risk prostate cancer patients treated by radiotherapy. *Eur J Cancer*. 2012;48:1318–1325.

**Van der Kwast T**, Bubendorf L, Mazerolles C, et al. Guidelines on processing and reporting of prostate biopsies: the 2013 update of the pathology committee of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Virchows Arch* 2013; 463:367–377.

**van Leenders G**, Dijkman H, Hulsbergen-van de Kaa C, Ruiters D, Schalken J. Demonstration of intermediate cells during human prostate epithelial differentiation in situ and in vitro using triple-staining confocal scanning microscopy. *Lab Invest*. 2000 Aug;80(8):1251-8.

**Vergouwe Y**, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Habbema JD. Validity of prognostic models: when is a model clinically useful? *Semin. Urol. Oncol*. 2002; 20: 96–107.

**Verhagen AP**, Ramaekers FC, Aalders TW, Schaafsma HE, Debruyne FM, Schalken JA. Colocalization of basal and luminal cell-type cytokeratins in human prostate cancer. *Cancer Res*. 1992 Nov 15;52(22):6182-7.

**Vickers AJ**, Elkin EB. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models. *Med. Decis. Making* 2006; 26: 565–574.

**Villers A**, Steg A, Boccon-Gibod L. Anatomy of the prostate: review of the different models. *Eur Urol*. 1991;20(4):261-8.

**W**

**Walsh PC**, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol*. 1982;128(3):492-497.

**Walz J**, Gallina A, Saad F, et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(24):3576– 3581.

**Walz J**, Suardi N, Shariat SF, et al. Accuracy of life tables in predicting overall survival in patients after radical prostatectomy. *BJU Int* 2008;102(1):33.

**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.

**Watts K**, Li J, Magi-Galluzzi C, et al. Incidence and clinicopathological characteristics of intraductal carcinoma detected in prostate biopsies: a prospective cohort study. *Histopathology*. 2013;63: 574–579.

**Weinberg DS**, Weidner N. Concordance of DNA content between prostatic intraepithelial neoplasia and concomitant invasive carcinoma. Evidence that prostatic intraepithelial neoplasia is a precursor of invasive prostatic carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 1993 Nov;117(11):1132-7.

**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.

**Wilson KM**, Kasperzyk JL, Rider JR, et al. Coffee consumption and prostate cancer risk and progression in the Health Professionals Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:876.

**Wolf AM**, Wender RC, Etzioni RB, et al . American Cancer Society Prostate Cancer Advisory Committee. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60(2):70.

**World Medical Association.** Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-2194.

## **Z**

**Zeliadt SB**, Ramsey SD, Potosky AL, et al. Association of preexisting symptoms with treatment decisions among newly diagnosed prostate cancer patients. *Patient* 2008;1(3):189.].

**Zhang Y**, Coogan P, Palmer JR, et al. Vitamin and mineral use and risk of prostate cancer: the case-control surveillance study. *Cancer Causes Control* 2009; 20:691.

**Zhao T**, Liao B, Yao J, et al. Is there any prognostic impact of intraductal carcinoma of prostate in initial diagnosed aggressively metastatic prostate cancer? *Prostate*. 2015;75:225–232.

**Zhao XY**, Malloy PJ, Krishnan AV, Swami S, Navone NM, Peehl DM, Feldman D. Glucocorticoids can promote androgen-independent growth of prostate cancer cells through a mutated androgen receptor. *Nat Med* 2000;6:703-6.

**Zheng SL**, Sun J, Wiklund F, et al. Cumulative association of five genetic variants with prostate cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:910.

**Zheng SL**, Sun J, Wiklund F, et al. Genetic variants and family history predict prostate cancer similar to prostate-specific antigen. *Clin Cancer Res* 2009; 15:1105.

**Zhou P**, Chen MH, McLeod D, Carroll PR, Moul JW, D'Amico AV. Predictors of prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J. Clin. Oncol* 2005; 23: 6992–6998.

**Zu K**, Mucci L, Rosner BA, et al. Dietary lycopene, angiogenesis, and prostate cancer: a prospective study in the prostate-specific antigen era. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:djt430.