

UNIVERSIDAD DE NAVARRA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE UROLOGÍA



**CÁNCER DE PRÓSTATA
LOCALIZADO TRATADO CON
CIRUGÍA RADICAL.
EXPERIENCIA DE UN CENTRO.**

RUBÉN ALGARRA NAVARRO

2014

UNIVERSIDAD DE NAVARRA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE UROLOGÍA



**CÁNCER DE PRÓSTATA
LOCALIZADO TRATADO CON
CIRUGÍA RADICAL.
EXPERIENCIA DE UN CENTRO.**

RUBÉN ALGARRA NAVARRO

2014

MEMORIA DE TESIS DOCTORAL:

**CÁNCER DE PRÓSTATA
LOCALIZADO TRATADO CON
CIRUGÍA RADICAL.
EXPERIENCIA DE UN CENTRO.**



Directores de tesis.

Juan Javier Zudaire Bergera.
Juan Ignacio Pascual Piédrola.

Doctorando.

Rubén Algarra Navarro.
Pamplona, 2014.

D. JUAN JAVIER ZUDAIRE BERGERA, Profesor Titular de Urología en la Universidad del País Vasco, Profesor Agregado de Urología de la Facultad de Medicina, Consultor del Departamento de Urología de la Clínica Universidad de Navarra.

Certifica: Que D. Rubén Algarra Navarro ha realizado el trabajo, **CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO TRATADO CON CIRUGÍA RADICAL. EXPERIENCIA DE UN CENTRO.**

Dicho trabajo ha sido realizado bajo mi dirección para la obtención del grado de Doctor.

Y para que así conste a efectos oportunos, expide el presente certificado en Pamplona, en Mayo de 2014.

J.J. Zudaire Bergera.

D. JUAN IGNACIO PASCUAL PIÉDROLA, Director
y Consultor del Departamento de Urología de la Clínica
Universidad de Navarra.

Certifica: Que D. Rubén Algarra Navarro ha realizado el
trabajo, **CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO
TRATADO CON CIRUGÍA RADICAL. EXPERIENCIA
DE UN CENTRO.**

Dicho trabajo ha sido realizado bajo mi dirección para la
obtención del grado de Doctor.

Y para que así conste a efectos oportunos, expide el
presente certificado en Pamplona, en Mayo de 2014.

J.I. Pascual Piédrola.



A mi maestro el Dr. Berián:

Gracias por haberme acompañado tan de cerca en estos años de mi residencia.

Gracias por su ilusión profesional que tanto me ha estimulado.

Gracias por su dedicación personal, por su empeño en formarme bien en todos los aspectos de la vida, por su cariño y por su fidelidad al trabajo bien hecho, siempre al servicio de los demás.

Gracias por haberme querido como a un hijo y haberse dejado querer como un padre cuando lo he necesitado.

AGRADECIMIENTOS

- Al Departamento de Urología de la Clínica Universidad de Navarra, por habernos inculcado desde el primer día que el cuidado del paciente y la docencia son los pilares de la medicina.
- Mis más profundos agradecimientos a los doctores Juan Ignacio Pascual, José Enrique Robles, David Rosell, José María Berián y en especial a Juan Javier Zudaire. Su amor desinteresado por una exquisita docencia me acompañará donde quiera que vaya.
- A todos los residentes, a los de hoy y a los de ayer que durante años han trabajado con absoluto desinterés, impagable meticulosidad y rigor científico en la elaboración de la base de datos que es el fundamento de mi tesis que no es sino la conclusión de una larga tarea de investigación y formación de todos y el ejemplo de una labor de equipo que alcanza más de 20 años.
- A todos los residentes con los que he convivido en mi residencia. A los mayores por su paciencia y consejo. A los pequeños por su energía y apoyo. A todos por vuestra generosa amistad y por el placer de haber compartido fraternalmente todas las cosas buenas y malas.
- A Javier Barba, compañero, amigo y padre de familia. Por servirme de ejemplo, ayudarme a ser mejor y enseñarme a saber apuntar más alto.
- A Claudia, a Daniela y al que viene, sois mi vida.
- A mis padres y a mis hermanos, gracias por haberos mantenido siempre tan cerca a pesar de la distancia.
- A mi padre por su generoso esfuerzo y sacrificio realizado durante tantos años. Por su inquebrantable confianza en mí. Por su infinito amor a la familia. Gracias porque todo lo que soy te lo debo. Tu memoria está siempre conmigo.

Artículos científicos publicados relacionados con la tesis:

- Algarra R, Zudaire J, Rosell D, Robles JE, Berián JM, Pascual I. **Course of the Type of Patient who is Candidate for Radical Prostatectomy Over 2 Decades (1989-2009)**. Actas Urol Esp. 2013 Jun;37(6):347-353. doi: 10.1016/j.acuro.2012.09.005. Epub 2013 Feb 18.
- Algarra R, Velis JM, Tienza A, Merino I, Barba J, Tolosa E, Rincón A, Rioja J, Zudaire J, Pascual I. **Prostate adenocarcinoma. Predictive clinical model of seminal vesicle involvement**. Arch Esp Urol. 2013 Jul-Aug;66(6):576-83.
- Algarra R, Zudaire J, Tienza A, Velis JM, Merino I, Barba J, Tolosa E, Rincon A, Robles JE, Pascual I. **Radical prostatectomy. Prognostic value of positive surgical margins in pT2 patients**. Arch Esp Urol. 2013 Oct;66(8):796-806.
- Algarra R, Merino I, Hevia M, Velis JM, Tienza A, Zudaire J, Rosell D, Robles JE, Diez-Caballero F, Pascual I. **Radical prostatectomy. Detailed surgical margins. Prognostic value of multifocal involvement in pT2(+)**. Arch. Esp. Urol. 2014; 67 (3): 249-258. Tomo 67, Número. 3, Abril 2014.
- Algarra R, Hevia M, Tienza A, Merino I, Velis JM, Zudaire J, Robles JE, Pascual I. **Survival analysis of patients with biochemical relapse after radical prostatectomy treated with androgen deprivation. Castration-resistance influential factors**. Canadian Urological Association Journal. Aceptado 25 Nov. 2013 pendiente de ser publicado.
- Algarra R, Tienza A, Hevia M, Zudaire J, Rosell D, Robles JE, Pascual I. **Radical Prostatectomy. Influential Factors in Salvage Radiotherapy Response**. Actas Urol Esp. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2014.03.005>.
- Algarra R, Zudaire B, Tienza A, Velis JM, Rincón A, Pascual I, Zudaire J. **Radical prostatectomy. Optimizing D'Amico risk groups through the addition of magnetic resonance imaging data**. Actas Urol Esp. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2014.03.003>.

Comunicaciones orales y pósters presentados en reuniones científicas relacionados con la tesis:

- **Evolución del tipo de pacientes tratados mediante prostatectomía radical a lo largo de los últimos 20 años. Comparación de dos cohortes**. Algarra Navarro, R; Velis Campillo, J; Tienza Fernandez, A; Romero Vargas, L; Barba Abad, J; Rosell Costa, D; Robles García, J; Zudaire Bergera, J; Berián Polo, J; Pascual Piédrola, I. Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Urología.

XXVIII Reunión Nacional del Grupo de Urología Oncológica. Murcia, 20-21 de abril de 2012

- **Prostatectomía radical. Modelo de riesgo de supervivencia libre de progresión en pacientes con afectación de vesículas seminales.** Algarra Navarro, R; Velis Campillo, J; Tienza Fernandez, A; Romero Vargas, L; Barba Abad, J; Rosell Costa, D; Robles García, J; Zudaire Bergera, J; Berián Polo, J; Pascual Piédrola, I. Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Urología. XXVIII Reunión Nacional del Grupo de Urología Oncológica. Murcia, 20-21 de abril de 2012
- **Prostatectomía radical. Influencia del bloqueo androgénico en pacientes con afectación de vesículas seminales.** Algarra Navarro, R; Velis Campillo, J; Tienza Fernandez, A; Romero Vargas, L; Barba Abad, J; Rosell Costa, D; Robles García, J; Zudaire Bergera, J; Berián Polo, J; Pascual Piédrola, I. Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Urología. XXVIII Reunión Nacional del Grupo de Urología Oncológica. Murcia, 20-21 de abril de 2012
- **Prostatectomía radical. Factores influyentes en la resistencia al bloqueo androgénico en pacientes con progresión bioquímica.** Algarra Navarro, R; Velis Campillo, J; Tienza Fernandez, A; Romero Vargas, L; Barba Abad, J; Rosell Costa, D; Robles García, J; Zudaire Bergera, J; Berián Polo, J; Pascual Piédrola, I. Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Urología. XXVIII Reunión Nacional del Grupo de Urología Oncológica. Murcia, 20-21 de abril de 2012
- **Prostatectomía radical. Factores influyentes en la supervivencia cáncer-específica de pacientes en progresión bioquímica con resistencia al bloqueo androgénico.** Algarra Navarro, R; Velis Campillo, J; Tienza Fernandez, A; Romero Vargas, L; Barba Abad, J; Rosell Costa, D; Robles García, J; Zudaire Bergera, J; Berián Polo, J; Pascual Piédrola, I. Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Urología. XXVIII Reunión Nacional del Grupo de Urología Oncológica. Murcia, 20-21 de abril de 2012
- **Complicaciones y resultados funcionales de la prostatectomía radical de rescate para el cáncer de próstata radiorresistente.** Barba Abad, J; Velis Campillo, J; Tienza Fernandez, A; Algarra Navarro, R; Romero Vargas, L; Rosell Costa, D; Robles García, J; Zudaire Bergera, J; Berián Polo, J; Pascual Piédrola, I. Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Urología. XXVIII Reunión Nacional del Grupo de Urología Oncológica. Murcia, 20-21 de abril de 2012.
- **Prostatectomía radical en 127 pacientes pT3b.** Algarra Navarro, R; Velis Campillo J.M; Tienza Fernández, A; Romero Vargas, L; Barba Abad, J; Rosell Costa, D; Robles García, J.E; Zudaire Bergera, J.J; Berián Polo, J.M; Pascual Piedrola, I. Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Urología. XV Reunión Asociación Urologica Navarro Aragonesa, Tarazona. 25-26 de mayo 2012.

- **Evolución del tipo de pacientes tratados mediante prostatectomía radical a lo largo de los últimos 20 años. Comparación de dos grupos.** Algarra Navarro, R.; Zudaire Bergera, JJ.; Velis Campillo, JM.; Tienza Fernández, A.; Romero Vargas, LM.; Barba Abad, J.; Rosell Costa, D.; Robles García, JE.; Berián Polo, JM.; Pascual Piedrola, JI. Clínica Universidad de Navarra. . LXXVII Congreso Nacional de Urología. Vigo. 13 al 16 de junio de 2012.
- **Optimización de los grupos de riesgo de D 'Amico añadiendo la información de RMN.** Algarra Navarro, R.; Zudaire Bergera, JJ.; Velis Campillo, JM.; Tienza Fernández, A.; Romero Vargas, LM.; Barba Abad, J.; Rosell Costa, D.; Robles García, JE.; Berián Polo, JM.; Pascual Piedrola, JI. Clínica Universidad de Navarra. LXXVII Congreso Nacional de Urología. Vigo. 13 al 16 de junio de 2012.
- **Prostatectomía radical. Afectación de vesícula seminal. Modelo de riesgo de supervivencia libre de progresión.** Algarra Navarro, R.; Zudaire Bergera, JJ.; Velis Campillo, JM.; Tienza Fernández, A.; Romero Vargas, LM.; Barba Abad, J.; Rosell Costa, D.; Robles García, JE.; Berián Polo, JM.; Pascual Piedrola, JI. Clínica Universidad de Navarra. LXXVII Congreso Nacional de Urología. Vigo. 13 al 16 de junio de 2012.
- **Influencia de la hormonoterapia en pacientes con adenocarcinoma de próstata pt3b, tras la prostatectomía radical.** Algarra Navarro, R.; Zudaire Bergera, JJ.; Velis Campillo, JM.; Tienza Fernández, A.; Romero Vargas, LM.; Barba Abad, J.; Rosell Costa, D.; Robles García, JE.; Berián Polo, JM.; Pascual Piedrola, JI. Clínica Universidad de Navarra. LXXVII Congreso Nacional de Urología. Vigo. 13 al 16 de junio de 2012.
- **Adenocarcinoma de próstata. Modelo clínico predictivo de afectación de vesícula seminal.** Algarra Navarro, R.; Zudaire Bergera, JJ.; Velis Campillo, JM.; Tienza Fernández, A.; Romero Vargas, LM.; Barba Abad, J.; Rosell Costa, D.; Robles García, JE.; Berián Polo, JM.; Pascual Piedrola, JI. Clínica Universidad de Navarra. LXXVII Congreso Nacional de Urología. Vigo. 13 al 16 de junio de 2012.
- **Prostatectomía radical. PT2 con márgenes afectados (Realidad o ficción).** Algarra Navarro, R.; Zudaire Bergera, JJ.; Velis Campillo, JM.; Tienza Fernández, A.; Romero Vargas, LM.; Barba Abad, J.; Rosell Costa, D.; Robles García, JE.; Berián Polo, JM.; Pascual Piedrola, JI. Clínica Universidad de Navarra. LXXVII Congreso Nacional de Urología. Vigo. 13 al 16 de junio de 2012.
- **Prostatectomía radical. Tratamiento antiandrogénico por progresión bioquímica. Factores influyentes en resistencia a antiandrogénicos.** Algarra Navarro, R.; Zudaire Bergera, JJ.; Velis Campillo, JM.; Tienza Fernández, A.; Romero Vargas, LM.; Barba Abad, J.; Rosell Costa, D.; Robles García, JE.; Berián Polo, JM.; Pascual Piedrola, JI. Clínica Universidad de Navarra. LXXVII Congreso Nacional de Urología. Vigo. 13 al 16 de junio de 2012.

- **Valor pronóstico de la expresión de Ki67 en cáncer de próstata calificado de alto riesgo (Clasificación de d'amico) tratados con prostatectomía radical.** Zudaire Bergera, JJ.; Rincón Mayans, A.; Velis Campillo, JM.; Tienza Fernández, A.; Algarra Navarro, R.; Romero Vargas, LM.; Barba Abad, J.; Tolosa Eizaguirre, E.; Rosell Costa, D.; Robles García, JE.; Berián Polo, JM.; Pascual Piedrola, JI. Clínica Universidad de Navarra. LXXVII Congreso Nacional de Urología. Vigo. 13 al 16 de junio de 2012.

- **Complicaciones y resultados funcionales de la prostatectomía radical de rescate para el cáncer de próstata radiorresistente.** Barba Abad, J; Velis Campillo, J; Tienza Fernandez, A; Algarra Navarro, R; Romero Vargas, L; Tolosa Eizaguirre, E; Rosell Costa, D; Robles García, J; Zudaire Bergera, J; Berián Polo, J; Pascual Piédrola, I. Clínica Universidad de Navarra. LXXVII Congreso Nacional de Urología. Vigo. 13 al 16 de junio de 2012.

- **Radical prostatectomy. Detailed surgical margins. Prognostic value of multifocal involvement in pT2 (+).** Algarra Navarro, Rubén; Merino Narro, Imanol; Velis Campillo, José María; Tienza Fernández, Antonio; Romero Vargas, Luis; Diez-Caballero, Fernando; Rosell Costa, David; Robles García, José Enrique; Zudaire Bergera, Javier; Berián Polo, José María; Pascual Piedrola, Ignacio. Clínica Universidad de Navarra. IV Rising Stars, Granada, 7 y 8 de Marzo de 2013.

- **Adenocarcinoma de próstata. Valor pronóstico de los hallazgos de la biopsia.** Algarra Navarro, Rubén; Velis Campillo, José María; Merino Narro, Imanol; Tienza Fernández, Antonio; Romero Vargas, Luis; Diez-Caballero, Fernando; Rosell Costa, David; Robles García, José Enrique; Zudaire Bergera, Javier; Berián Polo, José María; Pascual Piedrola, Ignacio. Clínica Universidad de Navarra. LXXVIII Congreso Nacional de Urología. Granada, 12-15 de Junio de 2013.

- **Prostatectomía radical. Margen quirúrgico pormenorizado. Valor pronóstico de la multifocalidad en pacientes con márgenes afectados.** Algarra Navarro, Rubén; Merino Narro, Imanol; Velis Campillo, José María; Tienza Fernández, Antonio; Romero Vargas, Luis; Diez-Caballero, Fernando; Rosell Costa, David; Robles García, José Enrique; Zudaire Bergera, Javier; Berián Polo, José María; Pascual Piedrola, Ignacio. Clínica Universidad de Navarra. LXXVIII Congreso Nacional de Urología. Granada, 12-15 de Junio de 2013.

- **Prostatectomía radical. Margen quirúrgico pormenorizado. Valor pronóstico de la multifocalidad en pT2 con márgenes afectados.** Algarra Navarro, Rubén; Merino Narro, Imanol; Velis Campillo, José María; Tienza Fernández, Antonio; Romero Vargas, Luis; Diez-Caballero, Fernando; Rosell Costa, David; Robles García, José Enrique; Zudaire Bergera, Javier; Berián Polo, José María; Pascual Piedrola, Ignacio. Clínica Universidad de Navarra. LXXVIII Congreso Nacional de Urología. Granada, 12-15 de Junio de 2013.

- **Prostatectomía radical. Margen quirúrgico pormenorizado. Valor pronóstico de la multifocalidad en pT3 con márgenes afectados.** Algarra

Navarro, Rubén; Merino Narro, Imanol; Velis Campillo, José María; Tienza Fernández, Antonio; Romero Vargas, Luis; Diez-Caballero, Fernando; Rosell Costa, David; Robles García, José Enrique; Zudaire Bergera, Javier; Berián Polo, José María; Pascual Piedrola, Ignacio. Clínica Universidad de Navarra. LXXVIII Congreso Nacional de Urología. Granada, 12-15 de Junio de 2013.

- **Prostatectomía radical. Tratamiento adyuvante por progresión bioquímica. Factores influyentes en la respuesta al rescate con radioterapia.** Algarra Navarro, Rubén; Tienza Fernández, Antonio; Merino Narro, Imanol; Velis Campillo, José María; Romero Vargas, Luis; Diez-Caballero, Fernando; Rosell Costa, David; Robles García, José Enrique; Zudaire Bergera, Javier; Berián Polo, José María; Pascual Piedrola, Ignacio. Clínica Universidad de Navarra. LXXVIII Congreso Nacional de Urología. Granada, 12-15 de Junio de 2013.
- **Comparación de técnicas en prostatectomía radical según estadio patológico.** Tienza Fernández, Antonio; Merino Narro, Imanol; Velis Campillo, Jose Maria; Algarra Navarro, Rubén; Romero Vargas, Luis Miguel; Díez-Caballero Alonso, F.; Rosell Costa, David; Robles García, Jose Enrique; Berián Polo, Jose Maria; Zudaire Bergera, Juan Javier; Pascual Piédrola, Ignacio. Clínica Universidad de Navarra. LXXVIII Congreso Nacional de Urología. Granada, 12-15 de Junio de 2013.
- **Valor del doblamiento del PSA en la progresión bioquímica tras prostatectomía radical.** Tienza Fernández, Antonio; Algarra Navarro, Rubén; Zudaire Bergera, Juan Javier; Merino Narro, Imanol; Velis Campillo, Jose Maria; Romero Vargas, Luis Miguel; Díez-Caballero Alonso, F.; Rosell Costa, David; Robles García, Jose Enrique; Berián Polo, Jose Maria; Pascual Piédrola, Ignacio. Clínica Universidad de Navarra. LXXVIII Congreso Nacional de Urología. Granada, 12-15 de Junio de 2013.
- **Radical prostatectomy: D'Amico risk groups optimization adding MRI information.** Algarra R, Hevia M, Tienza A, Merino I, Velis JM, Diez-Caballero F, Rosell D, Robles JE, Zudaire JJ, Pascual JI. Clinica Universidad de Navarra. 29th Annual EUA Congress. Stockholm, 11-15 April 2014.
- **Cáncer de próstata Alto Riesgo de D'Amico tratado con cirugía radical. Factores pronósticos influyentes.** Hevia Suárez, Mateo; Algarra Navarro, Rubén; Tienza Fernández, Antonio; Merino Narro, Imanol; Velis Campillo, José María; Diez-Caballero Alonso, Fernando; Rosell Costa, David; Robles García, José Enrique; Zudaire Bergera, Javier; Pascual Piédrola, Ignacio. LXXIX Congreso Nacional de Urología. Tenerife, 11-14 de Junio de 2014.
- **Prostatectomía radical. Supervivencia libre de progresión metastásica. Factores pronósticos influyentes.** Algarra Navarro, Rubén; Tienza Fernández, Antonio; Hevia Suarez, Mateo; Merino Narro, Imanol; Velis Campillo, José María; Diez-Caballero, Fernando; Rosell Costa, David; Robles García, José Enrique; Pascual Piédrola, Ignacio; Zudaire Bergera, Javier. LXXIX Congreso Nacional de Urología. Tenerife, 11-14 de Junio de 2014.

ÍNDICE

INDICE:**Páginas:**

<u>1. Introducción</u>	1-27
1.1. Marco histórico	3
1.2. Definición y recuerdo anatómico	3-4
1.3. Desarrollo	4-5
1.4. Fisiología	5-6
1.5. Incidencia y prevalencia	6-7
1.6. Etiología	7-8
1.7. Diagnóstico	8-11
1.8. Histología.....	11-13
1.9. Estadiaje.....	13-16
1.10. Tratamiento	16-19
1.11. Progresión bioquímica	19-21
1.12. Tratamiento hormonal.....	21-23
1.13. Otros tumores de la próstata	23-24
1.14. Clasificación pronóstica de D´Amico. Grupos de riesgo	24-26
<u>2. Hipótesis de trabajo y objetivos</u>	28-33
2.1. Hipótesis de trabajo.....	30-31
2.2. Objetivos concretos.....	31-32
<u>3. Material y métodos</u>	34-44
3.1. Población a estudio.....	36
3.2. Recogida de datos.....	36
3.3. Paciente candidato a prostatectomía radical.....	36
3.4. Procesamiento anatomopatológico.	36-37
3.5. Estudio preoperatorio.....	37-38
3.6. Técnica quirúrgica.....	38-40
3.7. Seguimiento postoperatorio.....	40
3.8. Hallazgos de las pruebas de imagen.....	40-41
3.9. Análisis estadístico.....	41-43
<u>4. Resultados</u>	45-162
4.1. Estudio de todo el grupo.	47-52

4.1.1. Estudio Descriptivo.....	47-49
4.1.2. Análisis de la Supervivencia libre de progresión bioquímica.....	49-50
4.1.3. Supervivencia libre de progresión bioquímica según Grupos D'Amico.....	50-51
4.2. Estudio de la homogeneidad de la muestra en relación con la SLPB...	53-64
4.2.1. Evolución del tipo de paciente candidato a prostatectomía radical a lo largo de dos décadas (1.989-2.009).....	53
4.2.2. Características clínico-patológicas de ambas cohortes.....	54-56
4.2.3. Supervivencia libre de progresión bioquímica de los pacientes tratados durante los períodos 1.989-1.999 y 2.000-2.009.....	56-57
4.2.4. Supervivencia libre de progresión bioquímica de las cohortes estratificada según variables clínico-patológicas.....	57-63
4.3. Factores clínicos influyentes en la Supervivencia libre de progresión de todo el grupo.....	65-66
4.3.1. Factores clínicos influyentes en la Supervivencia libre de progresión. Estudio univariado y multivariado.....	65
4.4. Valor pronóstico de los hallazgos de la biopsia.....	67-74
4.4.1. Estudio descriptivo de los hallazgos de la biopsia.....	67-68
4.4.2. Hallazgos de la biopsia relacionados con SLPB. Estudio univariado y Multivariado.....	68-69
4.4.3. Supervivencia libre de progresión según hallazgos de la biopsia influyentes. Gleason clínico 7-10.....	69
4.4.4. Supervivencia libre de progresión según hallazgos de la biopsia influyentes. Biopsia bilateral (+).....	70
4.4.5. Modelo de riesgo de Supervivencia libre de progresión según hallazgos de la biopsia influyentes.....	70-73
4.5. Optimización de los grupos de riesgo de D'Amico cuando se añade la información aportada por Resonancia nuclear magnética.....	75-83
4.5.1. Variables clínicas influyentes en la SLPB del grupo estadiado con RNM.....	75-76
4.5.2. Supervivencia libre de progresión según el modelo D'Amico clásico.....	76-77
4.5.3. Supervivencia libre de progresión según los hallazgos de la RNM	78-79

4.5.4. Supervivencia libre de progresión según el modelo de D'Amico clásico optimizado por los hallazgos de la RNM.....	79-81
4.5.5. Consecuencias prácticas del nuevo modelo.....	81-82
4.6. Factores patológicos influyentes en la Supervivencia libre de progresión de todo el grupo	84-86
4.6.1. Factores patológicos influyentes en la Supervivencia libre de progresión. Estudio univariado y multivariado.....	84-85
4.7. Factores patológicos influyentes en la SLPB. Afectación de vesícula seminal.....	87-99
4.7.1. Características clínico-patológicas del grupo pT3b	88-89
4.7.2. Valor pronóstico global de afectación de vesícula seminal. Estudio de supervivencia libre de progresión bioquímica en pT3b.....	89-90
4.7.3. Factores influyentes en SLPB en pT3b. Estudio univariado y multivariado	90-91
4.7.4. Modelo de riesgo de SLPB.....	91-92
4.7.5. Estudio de supervivencia específica.....	93
4.7.6. Factores influyentes en la supervivencia específica. Estudio univariado y multivariado.....	94
4.7.7. Influencia del bloqueo androgénico adyuvante	94-98
4.8. Modelo clínico predictivo de afectación de vesícula seminal.....	100-104
4.8.1. Características clínicas de los pT3b.....	100-101
4.8.2. Variables clínicas relacionadas con pT3b. Regresión logística. Estudio univariado y multivariado.....	101-102
4.8.3. Modelo clínico predictivo de afectación de vesícula seminal....	102-103
4.9. Factores patológicos influyentes en la SLPB. Valor pronóstico de los márgenes quirúrgicos afectados	105-111
4.9.1. Valor pronóstico de los márgenes afectados globalmente y en pT2. Estudio multivariado	106
4.9.2. Supervivencia libre de progresión según margen quirúrgico afectado. Estudio global.....	106-107
4.9.3. Características clínico-patológicas según margen quirúrgico y estadio patológico	107-109
4.9.4. Supervivencia libre de progresión bioquímica según margen quirúrgico y estadio patológico	109-110

4.10. Margen quirúrgico pormenorizado. Valor pronóstico de la multifocalidad de los márgenes afectados.....	112-129
4.10.1. <i>Características clínico-patológicas del grupo unifocal y multifocal</i>	113-115
4.10.2. <i>Estudio de supervivencia libre de progresión en margen quirúrgico pormenorizado</i>	115-117
4.10.3. <i>Factores influyentes en la SLPB de los pacientes con márgenes afectados. Estudio univariado y multivariado</i>	117-118
4.10.4. <i>Estudio del grupo pT2 con márgenes afectados. Valor pronóstico de la multifocalidad en pT2(+)</i>	118-120
4.10.5. <i>Estudio de SLPB del grupo de pacientes pT2 con márgenes afectados unifocal y multifocal</i>	120-121
4.10.6. <i>Factores influyentes en la SLPB del grupo pT2(+). Estudio univariado multivariado</i>	121-122
4.10.7. <i>Modelo de riesgo de SLPB en pT2(+)</i>	122-125
4.10.8. <i>Estudio del grupo pT3 con márgenes afectados. Valor pronóstico de la multifocalidad en pT3(+)</i>	125-126
4.10.9. <i>Estudio de SLPB del grupo de pacientes pT3 con márgenes afectados unifocal y multifocal</i>	126-127
4.10.10. <i>Factores influyentes en la SLPB del grupo pT3(+). Estudio univariado y multivariado</i>	127-128
4.11. Estudio de la Supervivencia cáncer-específica de todo el grupo.....	130-134
4.11.1. <i>Análisis de la Supervivencia cáncer-específica</i>	130
4.11.2. <i>Supervivencia cáncer-específica de los pacientes tratados durante los períodos 1.989-1.999 y 2.000-2.009</i>	131-132
4.11.3. <i>Factores influyentes en la Supervivencia cáncer-específica. Estudio multivariado</i>	132-133
4.12. Progresión bioquímica. Tratamiento antiandrogénico. Factores influyentes en la resistencia a la castración.....	135-148
4.12.1. <i>Estudio descriptivo del grupo tratado con bloqueo androgénico por progresión bioquímica</i>	136-137
4.12.2. <i>Estudio del tiempo hasta la castración</i>	137-138
4.12.3. <i>Factores influyentes en la resistencia a la castración</i>	138-140

4.12.4. Estudio de supervivencia libre de resistencia según variables influyentes. Supervivencia libre de resistencia a castración en pT3b..	140-141
4.12.5. Estudio de supervivencia libre de resistencia según variables influyentes. Supervivencia libre de resistencia en Gleason 8-10.....	141-142
4.12.6. Estudio de supervivencia libre de resistencia según variables Influyentes. Supervivencia libre de resistencia según el marcador Ki-67.....	142-143
4.12.7. Estudio de tiempo hasta la muerte desde la cirugía.....	143-144
4.12.8. Estudio de tiempo hasta la muerte desde que se objetiva resistencia a castración. Supervivencia específica y factores influyentes.	144-147
4.13. Progresión bioquímica. Rescate con radioterapia. Factores influyentes en la respuesta.....	149-157
4.13.1. Estudio del grupo tratado sólo con RTP de rescate	150-154
4.13.1.1. Estudio descriptivo del grupo tratado con radioterapia de rescate. Comparación de las características clínico-patológicas según el tipo de respuesta.....	150-151
4.13.1.2. Estudio de supervivencia libre de progresión pos-radiación.....	152
4.13.1.3. Estudio del grupo tratado sólo con radioterapia de rescate. Factores influyentes en la respuesta al rescate con radioterapia. Estudio univariado y multivariado.....	152-154
4.13.2. Estudio de la supervivencia específica en los pacientes con progresión bioquímica según el tipo de tratamiento de rescate recibido.	154-157
4.13.2.1. Características clínico-patológicas de los pacientes con progresión bioquímica según el tipo de tratamiento de rescate recibido.....	154-155
4.13.2.2. Estudio de la supervivencia específica según el tipo de tratamiento de rescate recibido	155-156
4.14. Supervivencia libre de progresión metastásica. Factores pronósticos influyentes.	158-165
4.14.1. Supervivencia libre de progresión metastásica desde cirugía.	158-159
4.14.2. Supervivencia libre de progresión metastásica desde progresión bioquímica. Factores pronósticos influyentes.....	159-161

4.14.3. <i>Progresión metastásica</i>	161-164
4.14.3.1. <i>Estudio descriptivo</i>	161-163
4.14.3.2. <i>Supervivencia específica desde progresión metastásica. Factores pronósticos influyentes</i>	163-164
4.15. Adendum. Complicaciones y resultados funcionales de la prostatectomía radical de rescate para el cáncer de próstata radiorresistente	166-169
4.15.1. <i>Características demográficas y variables clínico-patológicas del grupo de estudio</i>	166-167
4.15.2. <i>Hallazgos perioperatorios y complicaciones quirúrgicas</i>	167
4.15.3. <i>Variables clínico-patológicas y resultados oncológicos de la muestra tras la prostatectomía de rescate</i>	168
<u>5. Discusión</u>	170-207
5.1. Evolución del tipo de paciente candidato a prostatectomía radical a lo largo de dos décadas (1.989-2.009).....	172-175
5.2. Optimización de los grupos de riesgo de D´Amico cuando se añade la información aportada por Resonancia nuclear magnética	176-179
5.3. Cáncer de próstata tratado con prostatectomía radical. Afectación de vesícula seminal. Modelo de riesgo de SLPB	180-183
5.4. Cáncer de próstata. Modelo clínico predictivo de afectación de vesícula seminal	184-188
5.5. Cáncer de próstata tratado con prostatectomía radical. Valor pronóstico de los márgenes quirúrgicos afectados	189-193
5.6. Cáncer de próstata tratado con prostatectomía radical. Margen quirúrgico pomenorizado. Valor pronóstico de la multifocalidad	194-197
5.7. Tratamiento antiandrogénico por progresión bioquímica. Factores influyentes en la resistencia a la castración	198-202
5.8. Radioterapia de rescate por progresión bioquímica. Factores influyentes en la respuesta.....	203-207
<u>6. Conclusiones finales</u>	208-212
<u>7. Bibliografía</u>	213-232

ABREVIATURAS

PSA: Prostatic Specific Antigen.

PSA-DT: Doubling Time Prostatic Specific Antigen.

PSAv: Velocidad de crecimiento del PSA.

RNM: Resonancia Nuclear Magnética.

PB: Progresión Bioquímica.

SLPB: Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica.

SE: Supervivencia Cáncer Específica.

SLR: Supervivencia Libre de Resistencia a Castración.

SLPBPR: Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica Pos-Radiación.

SLM: Supervivencia Libre de Progresión Metastásica.

BA: Bloqueo Androgénico.

RAC: Resistencia a Castración.

RTP: Radioterapia.

NS: No Significativo.

N(+): Afectación Ganglionar.

HR: Hazard Ratio.

OR: Odds Ratio.

IC: Intervalo de Confianza.

1. Introducción

1.1. Marco histórico.

Herófilus de Alejandría, considerado el padre de la anatomía, fue el primero en describir la glándula prostática. La dividía en dos partes, glandular y circoide; probablemente la segunda se podría identificar con la vesícula seminal.

A Jean Riolan se debe la primera descripción anatomo-fisiológica del crecimiento prostático. Indicó que el crecimiento produce obstrucción, engrosamiento vesical y dificultad de vaciamiento (*Opera anatómica*, 1646).

Fue John Hunter (1786) quien relacionó próstata con función testicular, demostró en ratas castradas prepúberes falta de desarrollo prostático y en ratas maduras atrofia de la misma.

Pero a partir de él hubo un estancamiento y hasta retroceso en el conocimiento de la próstata y sus funciones, muy difícil de entender para un occidental, ya que el progreso indefinido es un concepto de Filosofía de la Historia, profundamente encarnado en la mentalidad occidental. Procede probablemente del concepto judeocristiano de la Historia como Historia de la Salvación, y de la evidencia en la Naturaleza de un lento e inevitable proceso de perfección. Y ha arraigado de forma tan profunda, que C.Marx, por razones que se me ocurren genéticas sacrilizó la Historia, dotándola de un dogmatismo tan radical que para una mentalidad racional no occidental resulta sorprendente. Sin embargo el progreso indefinido y lineal es tan optimista como apriorístico. Al menos en el conocimiento de la patología prostática, en el s. XIX los conceptos del crecimiento prostático sufren un retroceso evidente. ¿La razón?, otro falso tópico, la tan cacareada independencia de la Ciencia, una actividad humana, falsamente libre, en la que se inmiscuyen la moral, los prejuicios, la ignorancia y la presunción. En torno a 1990, la opinión más extendida en los ámbitos urológicos era que el crecimiento prostático tenía relación con un lamentable estilo de vida que podía incluir: abusos y desviaciones sexuales, masturbación, alcohol, pensamientos y deseos libidinosos, lecturas lascivas, andar en bicicleta o en moto y hasta lavarse los pies con agua fría. No es extraño que Tobin afirmara en 1902 que <<La persistencia del deseo sexual en ancianos es indicación de castración>>.

1.2. Definición y recuerdo anatómico.

La próstata es una glándula masculina de secreción externa, responsable del 40% del semen, que se encuentra situada alrededor de la uretra posterior. Está compuesta de estroma y tejido glandular. La relación estroma-epitelio es de 1/2 o 2/3.

A su vez se divide histológica, embriológica y bioquímicamente en zona central, que corresponde al 25% de la glándula, zona de transición que ocupa el 5%, y zona periférica que abarca el 70%.

La próstata está constituida por 30-50 lóbulos organizados cada uno de ellos en torno a un conducto ductal que termina en la uretra. Las células glandulares son distintas en morfología, función y respuesta a la actividad androgénica dependiendo de la posición en el árbol ductal y también es distinta la estructura estromal que los incluye y envuelve. Embriológicamente¹ se reconocen dos zonas diferentes. Una interna, submucosa, caracterizada por una masa concéntrica de tejido conectivo fibro-muscular, originada probablemente del conducto de Wolf que se convertirá en la zona central y una zona periférica con tejido conectivo menos organizado, originada en el seno urogenital, que se convertirá en la zona periférica, la zona de transición y la zona periuretral.

Anatómicamente, la zona central, de origen wolfiano, está asociada al conducto eyaculador que la atraviesa. Los acinis son largos e irregulares, las células epiteliales tienen citoplasma granular y el núcleo grande, a diversas alturas en relación con la membrana basal. En la zona periférica, de origen urogenital, los acini son pequeños, redondos y regulares, las células son pequeñas y de citoplasma claro con los núcleos uniformemente apoyados en la capa basal. La zona de transición se relaciona con el segmento proximal de la uretra (5-10% del volumen glandular) a nivel del esfínter preprostático (de componente estriado que impide la eyaculación retrógrada), incluye la zona periuretral (1% de la glándula), de estructura idéntica.

La zona de transición y la zona periuretral, que tienen el mismo origen embriológico que la zona periférica (seno urogenital), son el origen exclusivo de hiperplasia prostática benigna.

El carcinoma de próstata procede fundamentalmente de la zona periférica (70% periférica, 20% de la zona de transición y 10% de la zona central).

1.3. Desarrollo.

La próstata, en el hombre y en el perro (en este animal, como carece de cápsula, rara vez produce síntomas), pero no en otras especies, crece a partir de los 50 años produciendo hiperplasia o cáncer.

El desarrollo de la próstata es andrógeno-dependiente, la dehidrotestosterona (que es la testosterona que en el interior de la célula se transforma por acción de la 5 alfa-reductasa en dehidrotestosterona) es el andrógeno intracelular responsable de la morfogénesis prostática (en los individuos con deficiencia de 5 alfa-reductasa, la próstata es indetectable; en los pacientes con síndrome de feminización testicular, en los que los receptores androgénicos, o no existen o son insensibles, tampoco hay desarrollo prostático). Aunque los andrógenos son pre-requisito para el desarrollo, probablemente el estroma juega un papel mediador, y a través de él se induce la proliferación del epitelio.

Tanto las células epiteliales como estromales son capaces de producir dehidrotestosterona porque ambas contienen 5 alfa-reductasa. Similarmente contienen ambos tipos celulares receptores androgénicos. Sin embargo, parece que la mayor cantidad de dehidrotestosterona se produce en el epitelio, pero en su mayor parte difunde a las células estromales que contienen mayor número de receptores androgénicos induciendo la síntesis de factores de crecimiento reguladores del desarrollo de ambos tipos celulares. Hay pocas dudas de que la influencia de las células estromales se ejerce mediante la síntesis de específicos factores de crecimiento epitelial.

1.4. Fisiología.

La próstata es andrógeno-dependiente. Los andrógenos son los principales reguladores de la proliferación y muerte de la próstata normal. Actúan induciendo la proliferación y anulando la apoptosis sobre sub-sets específicos de células células andrógeno-dependientes y andrógeno-sensibles.

En la glándula normal hay tres tipos celulares: *andrógeno-dependientes*, compartimento fundamental constituido por las glandulares; y las células basales, que son *andrógeno-sensibles* y *andrógeno-independientes*.

La privación androgénica induce en las glandulares una cascada de cambios biológicos y morfológicos que se denominan muerte celular programada. Se inician con

aumento del calcio intracelular que origina una fragmentación del DNA que se sigue inexorablemente de unos cambios morfológicos denominados <<apoptosis>>.

Las células basales no son andrógeno-dependientes (no desaparecen con la castración), pero incluye un grupo andrógeno-sensible que aunque no desaparece en castrados requiere testosterona para su proliferación y transformación en glandulares.

El receptor de andrógenos tiene una estructura prototípica multidominio. Tiene un dominio de activación N-terminal, un dominio C-terminal de unión de ligandos y una región central <<DNA-binding>> con dos dedos de zinc. La activación conformacional provoca la activación o represión de genes andrógeno-regulados.

No se ha resuelto el lugar de iniciación de la acción androgénica:

- La primera posibilidad supone que las células estromales ricas en receptores androgénicos inducen la síntesis de factores de crecimiento que actúan en las células epiteliales de forma paracrina.
- La segunda posibilidad sugiere que los receptores situados en las células glandulares inducen la síntesis de factores de crecimiento que actúan de forma intracrina y autocrina. Sin embargo, es imprescindible la presencia de células estromales para que el receptor pueda expresarse (en un ambiente experimental sin células estromales dejan de expresarse los receptores androgénicos).

La testosterona procede en un 95% de las células de Leydig y en un 5% de los precursores (androstendiona y dehidroepiandrostendiona) de origen suprarrenal. La testosterona libre y activa es el 2% del total, el resto está unido a SHBP (*steroid-hormon-binding-protein*). La testosterona disminuye con la edad y el SHBP aumenta.

Los estrógenos séricos que proceden de la conversión periférica de la testosterona y los andrógenos suprarrenales en estradiol (E2) y estrona (E1), tienen un papel aún poco conocido. Hay evidencias de que actúan sinérgicamente con los andrógenos en la génesis de la hiperplasia e influyen en el nivel de SHBP.

1.5. Cáncer de próstata. Incidencia y prevalencia.

El riesgo de un varón de 50 años, con 25 años de esperanza de vida, de padecer cáncer de próstata es del 42%, de padecer un cáncer clínico del 10% y de morir de cáncer de próstata del 3%².

El estudio de necropsias de pacientes muertos por una causa ajena al cáncer de próstata ha demostrado que en los varones mayores de 40 años la prevalencia del cáncer incidental es del 40-46%.

El cáncer de próstata es, en EE.UU, el primer cáncer del varón desde que superó al del pulmón en 1.990.

Ha sido, entre todos los tumores, el que más ha aumentado su incidencia (175%) entre 1.973-1.993, pasando en EE.UU de 84/100.000 hab/año en 1984, a 160/100.000 en 1.995³.

Al contrario que muchos tumores que suelen tener un pico de edad e incidencia, la incidencia y la prevalencia del cáncer prostático sigue aumentando a medida que avanza la edad. En Suecia, la incidencia del cáncer clínicamente manifiesto es de 21/100.000 habitantes en la población de 50-60 años y de 1.200/100.000 habitantes en mayores de 75 años. La prevalencia es del 27% en pacientes con 30-40 años, del 34% en pacientes con 40-50 años y >60% en pacientes mayores de 70 años⁴.

En cuanto a la mortalidad, es la segunda causa de muerte por cáncer en el varón y la primera en mayores de 60 años.

1.6. Etiología.

La etiología es desconocida, aunque existen algunos factores asociados que pueden tener alguna influencia y que se indican a continuación:

Factores genéticos: En el Norte de Europa y Estados Unidos de América hay una mayor incidencia que en el Sur de Europa y Asia. Estas diferencias pueden estar condicionadas por factores ambientales o artefactos en la recogida de datos. En Estados Unidos los negros tienen mayor incidencia, mayor mortalidad y Gleason más elevado en el momento del diagnóstico que los blancos y estos a su vez mayor incidencia que Orientales, Indios e Hispanos.

La presencia de cáncer de próstata en familiares de primer grado aumenta 2.5 veces la probabilidad de padecerlo y aumenta a 8 veces si hay cáncer en familiares de primero y segundo grado.

Factores hormonales: Hay varios hechos que sugieren la influencia hormonal en el cáncer de próstata. A saber: la dependencia androgénica, la ausencia de cáncer de próstata en el eunuco, la posibilidad de producir neoplasia de próstata en ratas

administrando estrógenos y andrógenos. Los niveles séricos de testosterona y de IGF-1 en el cuartil más alto de la normalidad se relacionan con un riesgo 2 veces más elevado de padecer cáncer⁵. Sin embargo no hay ninguna evidencia que soporte una teoría hormonal en la génesis de esta patología.

Factores ambientales: La mejor evidencia de su influencia reside en el hecho de que las personas que emigran de lugares de baja incidencia a lugares de alta mantienen la baja afectación durante la primera generación y después asumen una afectación intermedia. Este hecho se ha observado en emigrantes Japoneses y Europeos en Estados Unidos. Se ha observado más incidencia en agrupaciones urbanas, especialmente en la raza negra. No hay correlación entre estatus social e incidencia. Sin embargo no se ha descubierto ningún agente responsable. Se han sugerido algunos factores ambientales influyentes: humo de automóviles, polución del aire, fertilizantes, cadmio e industrias del caucho, pintura, impresión. Pero los estudios no han sido bien controlados y su valor es escaso. El tabaco carece de influencia y en cambio la ingesta rica en grasas probablemente favorece su aparición⁶. Un estudio de 1992 sugiere que la exposición a rayos ultravioletas protege del cáncer de próstata⁷. Esto explica la alta incidencia en nórdicos (poco expuestos) y en negros (que por la naturaleza de su piel absorben menos ultravioletas).

Agentes infecciosos: Se ha sugerido un papel etiológico a las enfermedades venéreas. No hay ninguna prueba concluyente de su influencia. Se desconoce si tienen alguna influencia las infecciones o la litiasis.

1.7. Diagnóstico.

La clínica es de escaso interés en el diagnóstico porque es superponible a la clínica de la Hiperplasia Prostática Benigna.

Como en todos los tumores, a veces, el diagnóstico puede ser sugerido por la sintomatología de lesiones metastásicas.

El diagnóstico requiere necesariamente biopsia de confirmación pero se basa en la elevación del PSA sérico y subsidiariamente en el tacto rectal y la Ecografía Transrectal.

PSA (Antígeno Específico Prostático): Es una glicoproteína sintetizada exclusivamente en tejido prostático. Forma parte del semen y por ser un potente enzima proteolítico está

implicado en la licuefacción del coágulo seminal. En varones sanos su concentración sérica es menor de 4 ng/ml. En plasma el 80-85% está ligado a proteínas (sobre todo a ACT (alfa-1-antiquimotripsina), en menor proporción a alfa-2-macroglobulina) y el 15-20% aparece como PSA libre⁸.

Las cifras elevadas de PSA sérico se asocian a cáncer de próstata, pero también a hiperplasia prostática benigna, prostatitis, infarto prostático o retención urinaria aguda. Por este motivo, la elevación de la cifra de PSA sérico no es, sinónimo de cáncer de próstata.

Aunque un PSA <4 ng/ml ocasionalmente puede asociarse a cáncer de próstata, se considera que es una cifra que excluye el diagnóstico de cáncer. Estos pacientes se diagnostican de hiperplasia prostática benigna.

Un PSA sérico >4 ng/ml asocia un riesgo de cáncer del 35%. Si la cifra oscila entre 4-10 ng/ml el riesgo es del 15-35%. Si está por encima de 10 ng/ml el riesgo es de 50-80%. Un paciente con PSA >20 ng/ml, si no tiene patología infecciosa prostática padece cáncer de próstata en el 95% de los casos.

En la práctica clínica, los pacientes con PSA >4 ng/ml son sospechosos de cáncer de próstata y deben ser sometidos a biopsia de próstata. El diagnóstico de cáncer de próstata es exclusivamente anatomo-patológico. No se puede hacer diagnóstico de cáncer de próstata solo con los datos clínicos o radiológicos.

El Tacto Rectal: Es escasamente útil en el diagnóstico, especialmente en pacientes con cáncer localizado. Globalmente el 30-50% de los cánceres de próstata tienen el tacto rectal normal. Si analizamos sólo los tumores localizados la normalidad del tacto rectal asciende al 50-70%. Cuando el tacto rectal es claramente patológico ayuda poco en el diagnóstico porque habitualmente el PSA es >20 ng/ml y el diagnóstico no ofrece dudas.

Además los pacientes con tacto rectal anormal padecen cáncer solo en el 15-40% de los casos.

La ecografía Transrectal: No existen alteraciones ecográficas características de cáncer de próstata. Aunque se dice que las lesiones hipoecoicas son típicas, el índice de falsos positivos y negativos es muy alto.

La ecografía transrectal no es de utilidad en el diagnóstico de cáncer de próstata. Se utiliza para realizar la biopsia porque permite dirigir con precisión la toma de muestras y de este modo conseguimos de forma sistemática muestras de toda la glándula.

En resumen: Todo paciente con PSA >4 ng/ml tiene un riesgo del 35% de padecer cáncer de próstata y debe ser sometido a biopsia para descartar la presencia de un adenocarcinoma.

Detección sistemática de Cáncer de Próstata en la población de riesgo mediante determinación de PSA: Se realiza mediante determinación de PSA sérico cada 1-2 años a población de riesgo (>50 años). Aquellos que tienen cifras superiores a 4 ng/ml son sometidos a biopsia.

En la práctica es más eficaz que la mamografía en cáncer de mama (PSA > 4 ng/ml supone un riesgo de cáncer del 35%, una mamografía positiva un 7-17%).

Razones para justificar la detección sistemática: Es incuestionable que se detectan más tumores y más precozmente y que un diagnóstico y tratamiento precoces son potencialmente beneficiosos. Es evidente que el diagnóstico y tratamiento precoces en un grupo indeterminado de pacientes salvan su vida y/o evitan graves problemas médicos relacionados con la enfermedad. Por ese motivo la Asociación Americana contra el Cáncer, recomienda revisión anual a mayores de 50 años con tacto rectal y PSA, aunque dada la buena evolución de pacientes con Ca. de próstata localizado no tratados⁹, el screening debe reservarse a personas con una esperanza de vida superior a 10 años.

A pesar de todo hoy todavía se debate sobre la eficacia del screening en cáncer de próstata porque no hay pruebas concluyentes (porque se necesita tiempo) de que mejore la calidad y/o la cantidad de vida.

No obstante, en la práctica diaria, en el mundo entero, a los pacientes mayores de 50 años que consultan en Urología se les realiza sistemáticamente determinación sérica de PSA.

En conclusión:

-El screening con PSA no produce daños significativos.

-Hace posible que se diagnostican más cánceres y de forma más precoz (más pequeños, menos agresivos) y esto último significa disminución de la morbilidad y mortalidad.

Es claro que la supervivencia es mejor en los pacientes tratados precozmente y esto se puede traducir en mejoría de la mortalidad global por cáncer de próstata. En los tumores potencialmente agresivos el tratamiento precoz es la mejor, sino, la única opción.

-Influye en la mortalidad por cáncer en las sociedades que lo utilizan y se ve de forma indirecta en el descenso de la mortalidad por cáncer de próstata en Occidente en los últimos 30 años en torno al 30% (Instituto Nacional del Cáncer) con pruebas evidentes

de que el PSA tiene un papel y probablemente no menor. Diferencias en mortalidad entre países más sensibilizados a la utilización de PSA.

-El descenso de la mortalidad se ha objetivado de forma directa en los resultados de los estudios de screening publicados. Mejoría del 20% de la mortalidad en el estudio Europeo de Screening y mayor en el grupo de Goteborg. El estudio americano no demostró mejoría pero está muy contaminado el grupo control.

1.8. Tipos histológicos.

A) Antes de hablar del cáncer propiamente dicho hay que mencionar una forma pretumoral peculiar que se denomina *PIN (prostatic intraductal neoplasia)*. Es una lesión displásica, premaligna, que presenta disrupción de la capa celular basal y proliferación celular. Probablemente es una fase previa en la evolución hacia tumor y además su presencia sugiere tumor en la glándula. Existen tres grados dependiendo de la "malignidad". El grado I es de baja malignidad. El grado II y III de alta. El grado III, se asocia a carcinoma en el 80% de los casos.

La media de PSA en PIN es significativamente más alta que en la HPB (7.8 ng/ml versus 5.7 ng/ml). Solo el 8% de los pacientes intervenidos por HPB tienen PIN¹⁰ (el 40% de alto grado). El 80% de los pacientes con Ca. de próstata en necropsias asocian PIN y solo el 10% de los tumores no lo tiene¹¹.

B) *Una abrumadora mayoría de los cánceres de próstata (95%) son adenocarcinomas típicos* originados en el epitelio de los "acini prostáticos" por lo común en la periferia de la glándula (75%).

C) Ocasionalmente se observan formas poco frecuentes de adenocarcinomas. Constituyen el 1-3% En este grupo se incluyen:

1. Carcinoma Endometriode (llamado también Carcinoma Papilar o mejor Carcinoma Ductal): (0.2-0.8% de los adenocarcinomas) Su localización como una masa papilar en uretra y su apariencia histológica similar al carcinoma endometriode de la mujer, condicionaron la opinión de su origen en el resto del Conducto de Müller del varón (el utrículo prostático). Sin embargo evidencia una intensa inmunoreactividad a fosfatasa ácida y PSA y hoy se considera una variante de adenocarcinoma. Su aspecto, como se ha mencionado es de lesiones papilares que protruyen en uretra prostática en o junto a la zona del utrículo prostático. Responden de forma similar al tratamiento

hormonal. Aunque estos tumores suelen comportarse de una forma algo más indolente, las opciones terapéuticas generalmente son las mismas que para el carcinoma acinar. Las cifras de PSA suelen ser bajas.

2. Carcinoma Mucinoso: 50 casos. Aunque un tercio de los adenocarcinomas tienen diferenciación mucinosa, es necesario, para calificarlo como mucinoso, que >del 25% sea mucina extracelular. El diagnóstico diferencial con carcinomas mucinosos de recto, vejiga o glándulas de Cooper es inmunohistoquímico (PSA). Aunque con pocos datos, se sugiere que son altamente agresivos y tienen una mala respuesta a hormono y radioterapia.

3. Carcinoma en Células en Anillo de Sello: Solo 20 casos descritos. Requiere que el 25-50% del tumor esté formado por células en anillo de sello ya que, aunque en pequeño número, el 2.5% de los acinares incluyen dichas células. Inmunohistoquímicamente expresan PSA en 50-75% de los casos. El pronóstico es malo.

4. Carcinoma Neuroendocrino o Tumor de Células Pequeñas: Las células neuroendocrinas están presentes en HPB y cáncer (probablemente en el 100% de los casos). Forman parte de la estructura normal de la próstata y tienen el mismo origen que las células del epitelio. Biológicamente tienen un papel regulador endocrino-paracrino del crecimiento celular y contienen neuropéptidos de regulación del crecimiento. Las células neuroendocrinas expresan PSA y receptores androgénicos. En el caso de tumor puro de células pequeñas no lo expresan.

Se acompaña con frecuencia de síndromes paraneoplásicos, el más común el Cushing, ocasionalmente hipercalcemia, secreción inapropiada de ADH, síndrome miasténico, etc.

Patológicamente varía desde Patrón carcinoide (tumor neuroendocrino de bajo grado) a pequeñas células indiferenciadas (“*oat-cell*” carcinoma)(tumor neuroendocrino de alto grado) que son morfológicamente idénticos al “*Oat-cell*” de pulmón.

El adenocarcinoma típico está asociado en el 25% de los casos pero influye poco en el pronóstico.

Inmunohistoquímica: marcadores mas comunes: serotonina, cromogramina.

Pronóstico: agresivo y fatal.

5. Carcinoma Cribiforme: Adenocarcinoma de grandes masas de acúmulos celulares con múltiples pequeñas luces. Gleason (6-8). Es más un término descriptivo que no

implica una categoría histogenética especial. Invariablemente se acompaña de otros patrones de adenocarcinoma.

6. Comedocarcinoma: Necrosis en la luz de los acini, rodeados de masas de células malignas. Similar al comedocarcinoma de mama. Gleason (8-10). Invariablemente se acompaña de otros patrones de adenocarcinoma. Término descriptivo.

1.9. Calificación estadial.

Hay dos preguntas que hay que responder después del diagnóstico de cáncer de próstata: En que estadio clínico debe incluirse y cual es el marcador de Gleason (calificación histológica).

Estadialaje Clínico: La precisión en la calificación estadial es esencial. El tratamiento depende del estadio del tumor. Los pacientes con enfermedad localizada deberán recibir tratamiento agresivo de intención curativa, los pacientes con enfermedad metastásica o lesiones localmente avanzadas, es improbable que se beneficien de tal tratamiento.

Se utiliza la Clasificación TNM de 1997.

Clasificación con el método TNM (1997).

(Consensuada por la UICC, la American Joint Committee on Cancer (AJCC), la EORTC y la Sociedad of Urological Oncology).

ESTADIO T-1: Clínicamente inaparente.

T-1a: Incidental e insospechado; aparece en el marco de una intervención de hiperplasia prostática benigna (RTU ó Cirugía abierta) y afecta a menos del 5% de la pieza.

T-1b: Incidental, Idem pero afecta a más del 5% de la pieza.

T-1c: Incidental, no palpable identificado por biopsia en pacientes con PSA elevado.

ESTADIO T-2: Confinado a la próstata y palpable.

T-2a: Un lóbulo afectado.

T-2b: Los dos lóbulos afectados.

ESTADIO T-3: Palpable. Afectación extracapsular.

T-3a: Extensión extracapsular.

T-3b: Afectación de vesícula/s seminal/es.

ESTADIO T-4: Tumor fijo o invade estructuras adyacentes.

T-4a: Invade cuello vesical o esfínter o recto.

T-4b: Invade elevador del ano o pared pélvica.

AFECTACION GANGLIONAR: En la región pélvica.

N-1: Afectación ganglionar.

METASTASIS A DISTANCIA:

M-1a: Ganglios yuxta-regionales.

M-1b: Hueso.

M-1c: Otros lugares.

Notas : Si la biopsia por punción indica afectación de uno o los dos lóbulos pero el Tacto rectal es normal se califica como T1c. La invasión del apex o la afectación de la cápsula sin sobrepasarla se califica como T2.

Grado histológico

En la calificación del tumor, el estadio clínico debe completarse con el grado histológico de indudable valor pronóstico. Se utiliza una clasificación especial casi universal que se denomina Marcador de Gleason.

Clasificación de Gleason:

Es el método de calificación histológica que se utiliza universalmente. Es un valor numérico que oscila de 2 a 10. Tiene un carácter pronóstico, se relaciona con el grado de diferenciación. Entre 2-4 el tumor es bien diferenciado; entre 4-6 moderadamente diferenciado; 7 es un valor intermedio; 8-10 indiferenciado.

Fue usado por primera vez por el Grupo Cooperativo de Investigación Urológica de Veteranos de la Administración (VACURG) en 1960. Este sistema valora el patrón glandular primario o más importante y el patrón glandular secundario o menos importante dando una puntuación de 1 a 5 de bien diferenciado a mal diferenciado a cada uno de los patrones. Por este motivo la puntuación total oscila entre 2 y 10.

Estudios de extensión

TAC abdominal: Es de utilidad escasa para evidenciar afectación extracapsular o de vesícula seminal. Útil en pacientes con adenopatías mayores de 2 cm.

Se realiza de forma electiva.

Resonancia Nuclear Magnética: Muy superior a TAC en la determinación de afectación extracapsular y sobre todo de vesícula seminal. Se recomienda en pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía radical (Estudio Británico de Cáncer de Próstata 2000).

Ganmagrafía Osea: La extensión metastásica a los huesos de la pelvis y de la columna vertebral es típica del cáncer de próstata. Las lesiones osteoblásticas son las habituales. La forma de detección standart es la ganmagrafía ósea que está indicada de forma absoluta en pacientes con PSA >20 ng/ml y electiva en el resto.

La ecografía transrectal fue introducida a mitad de los 70 y con los datos acumulados se considera de escasa eficacia en el diagnóstico y estadiaje del cáncer de próstata.

Comentario al estadiaje clínico:

Hemos reseñado la importancia de obtener un estadiaje correcto. En los pacientes metastásicos no es problemático, sin embargo en los pacientes no metastásicos con los métodos de estadiaje actual, cometemos muchos errores a saber:

a) 50% de los pacientes calificados como T1-2 están infraestadiados (son pT3). Aproximadamente el 9 % de los T1a, 6-23 % de los T1b, 16-22 % de los T2a y 40-70 % de los T2b son pT3. El 16% de los T2a y el 30-50% de los T2b tienen afectación de vesícula seminal.

b) 20% de los pacientes calificados como T3 son pT2.

c) Con los métodos de diagnóstico conocidos no podemos saber si un paciente padece afectación ganglionar en ganglios menores de 2 cm. El 75% de los ganglios afectados en pacientes con tumor supuestamente localizado es microscópico. Esto explica que en los pacientes sometidos a Prostatectomía radical por tumor clínicamente localizadola intervención se inicia con una linfadenectomía ilio-obturatriz y el examen microscópico peroperatorio de los ganglios.

Métodos para mejorar el estadiaje en los tumores clínicamente localizados: El valor del PSA sérico y el Gleason nos pueden ayudar a calificar mejor a los pacientes que se consideran clínicamente localizados (T1-2).

- Un paciente con PSA de 4-10 ng/ml en el 75-90% de los casos es pT2 (confinado a la próstata). Si el PSA es de 10-20 ng/ml solo el 50-60% es pT2; si el PSA es de 20-30 ng/ml el 10-30% es pT2. Es improbable que por encima de 30 ng/ml el tumor sea órgano-confinado.

- En relación con el Gleason podemos decir que un Gleason 2-6 en el 70-80% de los casos es pT2; un Gleason 7 en el 45-65% y un Gleason 8-10 solo en el 25-35%.. Cuando el Gleason supera 8: el 50 % de los pacientes tienen la vesícula seminal afectada. Si el valor es menor que 7 tan sólo el 2 %. En relación con los ganglios linfáticos un Gleason de 8-10 implica ganglios positivos en un 40-50% de los casos mientras que un Gleason entre 2 y 4 casi excluye la afectación ganglionar.

A pesar de todo los errores de estadiaje (infraestadiaje habitualmente) con pacientes calificados como T1-2 está en torno al 30-40%.

1.10. Tratamiento.

Estadios T1-T2: Tratamiento de intención curativa: Cirugía radical (Prostatectomía radical) o Radioterapia (Radioterapia Externa o Braquiterapia).

Estadios M(+) ó N(>): Tratamiento paliativo. Se denomina genéricamente Tratamiento Hormonal y consiste en el bloqueo de la síntesis de Testosterona mediante cirugía (orquiectomía bilateral) o bloqueo hormonal medicamentoso (Análogos de LH-RH o antiandrógenos).

Estadio T3: No hay consenso sobre cual es el mejor tratamiento.

a) Algunos consideran que el tratamiento con cirugía, en la mayoría de los casos, no es curativo y se inclinan por: *Radioterapia+Tratamiento Hormonal o Tratamiento Hormonal sólo.*

b) En mi caso, propongo Cirugía. Inicio la intervención con linfadenectomía y si no se objetiva afectación ganglionar realizo Prostatectomía Radical. Si existe afectación ganglionar: tratamiento Hormonal.

Tratamiento con intención curativa

Indicado específicamente en pacientes Estadio T1-2. Se discute si puede ser útil en pacientes Estadio T3.

Existen dos fórmulas de tratamiento radical del cáncer de próstata. Prostatectomía radical quirúrgica y Radioterapia radical, este último método se puede aplicar de dos maneras, mediante radioterapia externa, o mediante radioterapia intersticial (Braquiterapia).

Teóricamente ambas modalidades (cirugía o radioterapia) tienen la misma eficacia es decir consiguen los mismos resultados tanto en control local, como en supervivencia (libre de enfermedad y global).

PROSTATECTOMÍA RADICAL:

Técnicamente consiste en la extirpación completa de la glándula y las vesículas seminales así como la linfadenectomía ilio-obturatriz bilateral. Se trata de una intervención de escasa mortalidad (próxima al 0%), 0.4-0.7%^{12,13}, que tiene dos complicaciones significativas: *la impotencia y la incontinencia*.

Impotencia: La prostatectomía radical clásica se acompaña de un 90% de impotencia. Es consecuencia de la extirpación de un paquete vásculo-nervioso responsable de la inervación del cuerpo cavernoso y que discurre pegado a la cápsula prostática en la proximidad del apex.

Sin embargo en pacientes bien seleccionados (tumores unilaterales, PSA <10 ng/ml, Gleason 2-6) se puede utilizar una modificación de la técnica, descrita por P.Walsh que facilita la conservación del paquete vásculo-nervioso y preserva la potencia. Con este método y en manos expertas la impotencia desciende a un 30-60%.

Actualmente y globalmente considerados la potencia se conserva en el 27-30%¹² (plena en 15%; parcial con posibilidad de coito: 13-15%). En una encuesta a 1069 pacientes el 77% refiere impotencia, pero solo el 36% refiere estar sexualmente muy insatisfecho.

Incontinencia: Oscila ente 2-25%¹⁴ (15%). La incontinencia es de esfuerzo habitualmente y las diferencias estadísticas tienen relación con la valoración clínica de la incontinencia. En una encuesta multicéntrica¹² el control pleno lo alcanza el 82% (12% requiere <2 pañales/día; solo el 6% utiliza >2 pañales/día).

El tratamiento idóneo de la incontinencia con capacidad vesical y *compliance* normal es el esfínter artificial. Resultados favorables en 80%¹⁵. La inyección endoscópica de colágena es ineficaz¹⁶.

Prostatectomía radical y Calidad de Vida: El estudio de múltiples encuestas subjetivas sugiere que aproximadamente el 36% dice haber perdido calidad de vida, pero solo el 16% no repetiría el tratamiento. De los pacientes con impotencia sólo el 20% no repetiría el tratamiento y de los incontinentes el 26%¹⁷.

RADIOTERAPIA

Radioterapia Externa: Es el tratamiento de elección en Dinamarca, una alternativa al tratamiento quirúrgico en EEUU y desaconsejado en Portugal o Japón.

Debe ser aplicada con aparatos de alta energía, de aplicación conformacional y a unas dosis superiores a 7000 rads.

Las complicaciones habituales de esta técnica, son precoces o tardías. En las primeras se incluyen: *diarrea*, que aparece en torno a las 3 semanas. Habitualmente remite al concluir el tratamiento. A veces es necesaria la utilización de cortenemas. *Irritación vesical:* complicación habitual al terminar el tratamiento. Remite espontáneamente en los siguientes 15-30 días. *Obstrucción prostática:* La radioterapia en general mejora la obstrucción. No obstante en ocasiones es necesario complementar el tratamiento con una resección transuretral (RTU) paliativa, que en general, no es diferente de las RTU habituales.

Las lesiones tardías son más problemáticas: *Lesiones intestinales* aparecen entre 6 meses y 3 años después del tratamiento. En el 5 % de los casos exigen resolución quirúrgica. Son factores predisponentes, la hipertensión, diabetes y sobre todo la cirugía abdominal previa y reciente. *Estenosis uretral:* la padecen, el 8 % de los pacientes. *Hematuria:* en el 3 % requiere tratamiento endoscópico. *La impotencia* sucede en el 50-60% de los pacientes que previamente tenían potencia sexual. Excepcionalmente aparecen fístulas vésico-rectales.

Radioterapia Intersticial: La implantación intersticial de sustancias radioactivas dentro de la próstata tiene la ventaja potencial de liberar mayor dosis de radiación ionizante a la próstata en tanto limita el efecto sobre los órganos adyacentes. Asimismo la prolongada vida media de algunos isótopos, representa teóricamente ventajas en el tratamiento de tumores de tiempo de duplicación prolongado. Se usan en la actualidad 2 isótopos diferentes para tratar el cáncer de próstata: Yodo-125, Paladio-103.

Las semillas radioactivas se implantan en la próstata por vía transperineal dirigidas por ecografía transrectal y en una sesión. El paciente es dado de alta a las 24-48 horas. Los efectos secundarios son superponibles a los de la radioterapia convencional. Sin embargo los pacientes que fracasan no pueden ser sometidos a cirugía de rescate por imposibilidad quirúrgica.

Las indicaciones son todavía prudentes (pacientes con PSA <10 ng/ml; peso de la glándula <30 gr y Gleason <7) pero en el futuro probablemente se equiparará a radioterapia convencional o cirugía.

1.11. Control bioquímico y supervivencia con tratamiento de intención curativa (Factores pronósticos).

CONCEPTO DE PROGRESIÓN BIOQUÍMICA

En los *pacientes sometidos a prostatectomía* el nivel de PSA debe ser indetectable (<0.4 ng/ml). El control bioquímico implica el descenso de los niveles de PSA por debajo de 0.4 ng/ml. El ascenso por encima de ese valor se denomina progresión bioquímica. Existe una relación directa entre control bioquímico y progresión clínica. Los pacientes con PSA mayor de 0.4 ng/ml, evidencian recidiva clínica en 5-70 meses^{18,19}. El 40% de los que progresan, alcanzaron niveles indetectables en postoperatorio. La progresión es rara pasados 7 años²⁰.

En los pacientes radiados, el PSA desciende por debajo de 1 ng/ml. Si esto no sucede o después de haber sucedido se eleva progresivamente se habla de fracaso bioquímico.

CONTROL BIOQUÍMICO CON LOS TRATAMIENTOS DE INTENCION CURATIVA (CIRUGÍA RADICAL O RADIOTERAPIA)

El examen de varias series significativas de pacientes operados o radiados²¹⁻²⁵, indica que: en T1-T2 una supervivencia libre de progresión bioquímica que oscila entre 69-87% en 5 años y 47-77% en 10 años.

Los factores influyentes en la progresión bioquímica son:

-*En cirugía:* El valor del PSA sérico pretratamiento, el estadio patológico, la presencia de márgenes afectados y el Gleason.

Si existen márgenes afectados en pieza de prostatectomía, la progresión bioquímica se produce en el 40-60% en 5 años.

Si el PSA es mayor de 15 ng/ml o el gleason 8-10 la progresión bioquímica se produce en el 50-60% de los pacientes.

Si se objetiva afectación de vesícula seminal, la progresión bioquímica oscila entre 50-80% en 5 años.

-*En Radioterapia:* el PSA pretratamiento y el Gleason. Si el PSA es menor de 10 ng/ml la progresión bioquímica es menor del 20% en 5 años; entre 10-20 ng/ml: 20-40%; entre 20-30 ng/ml: 40-60%.

Tratamiento de los pacientes con progresión bioquímica:

En pacientes sometidos a Cirugía: Podría parecer interesante desde un punto de vista teórico tratar a los pacientes con radioterapia complementaria. Sin embargo a pesar de la experiencia acumulada, no se ha demostrado objetivamente que mejore el control bioquímico. Se utiliza de acuerdo a criterios particulares.

Los pacientes con progresión bioquímica son tratados generalmente con manipulación hormonal inmediata o diferida (entre ambas modalidades no hay diferencias).

En pacientes sometidos a Radioterapia: Las opciones de tratamiento no son claras, pero la cirugía de rescate probablemente es la mejor. Es el único tratamiento potencialmente curativo. Probablemente la cirugía de rescate²⁶ se debe reservar a pacientes jóvenes, con probada recidiva local y sin evidencia de metástasis; con PSA pre-radioterapia y pre-cirugía <10 ng/ml.

La cirugía procura una supervivencia específica del 70% en 10 años y una Supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB) del 43%²⁷.

Los pacientes no susceptibles a cirugía de rescate: tratamiento hormonal.

Supervivencia

La supervivencia de los pacientes, sometidos a prostatectomía radical o Radioterapia, a 10 años es la misma que la del mismo grupo de edad de la población normal. La supervivencia específica es de 80-90% en 10 años y de 60-70% en 15 años.

1.12. TRATAMIENTO HORMONAL.

De carácter paliativo. Tratamiento de elección en pacientes M(+) o N(+) y ocasionalmente en estadio T3. Utilizado también después de fracaso de terapia de intención curativa.

Fundamento: La próstata es testosterona-dependiente. La testosterona penetra en la célula prostática, se transforma en dehidrotestosterona y determina su metabolismo. La ausencia de testosterona produce apoptosis y atrofia la glándula. El fundamento del tratamiento del cáncer de próstata diseminado es la abolición de la síntesis de testosterona mediante castración física (orquiectomía) o mediante castración química (tratamiento hormonal). Ambas modalidades procuran resultados idénticos.

Este tratamiento provoca una respuesta clínica favorable en el 80% de los casos y aunque siempre es temporal e incompleta, prolonga la supervivencia global de los pacientes.

Con este tratamiento, en pacientes metastásicos, aparece progresión en el 35-40% de los pacientes en el primer año. El 50% ha muerto antes de 3 años. 5-10% viven 10 años.

El 66% de los pacientes metastásicos no sometidos a tratamiento hormonal mueren en 9 meses²⁸.

Los factores influyentes en la respuesta y en su duración son relativamente desconocidos

FÁRMACOS UTILIZADOS

Estrógenos: Actualmente en desuso. Se utiliza Dietil-stil-bestrol (DES). Dosis: 3 mg/día (dosis necesaria para tener niveles de testosterona de castración y efectos indeseables cardio-circulatorios relativamente tolerables). Aunque la eficacia es similar a la castración, su utilización clínica es muy limitada por sus efectos cardiovasculares indeseables.

Análogos de LH-RH: Obtenidos de la sustitución en el decapeptido, de la glicina de la posición 6 por leucina. Tienen una intensa actividad caracterizada por un bloqueo de la síntesis de LH y testosterona después de haber producido en la primera semana una elevación de las mismas (efecto "flare").

Con este tratamiento se consigue el mismo efecto que con la castración pero requiere que una semana antes de su inicio, el paciente sea tratado con antiandrógenos para evitar el efecto "flare".

Antiandrógenos: Los antiandrógenos son usados en combinación con castración física o química, porque salvo el acetato de ciproterona, que tiene un efecto similar a los estrógenos, de los demás no hay evidencia concluyente de que obtengan un completo control.

Son de dos tipos: puros y esteroideos. El más viejo en el mercado es el *acetato de ciproterona*, un antiandrógeno esteroideo, con algunas propiedades de gestágeno. Inhibe en diencéfalo la síntesis de LH-RH y actúa a nivel celular inhibiendo la acción de la Testosterona.

Los antiandrógenos puros (*flutamida*, *nicalutamida*, *Casodex®*) solo actúan a nivel celular, no disminuyen los niveles séricos de testosterona y en la mayor parte de los pacientes no modifican libido y potencia (aunque se describe un 40% de ginecomastia con flutamida por elevación estrogénica).

Estramustina Fosfato: Es un conjugado de Mostaza nitrogenada y estradiol. El concepto de que se conjuga con receptores estrogénicos de próstata y se libera la mostaza es difícil de probar. En realidad, se sabe, que se defosforila y que el 80% de la dosis administrada se encuentra en forma de estramustina. El 20% restante libera el estradiol responsable del efecto estrogénico sobre LH y testosterona, que alcanza límites de castración en el plazo de 1 mes a dosis: 540 mg/día. La estramustina tiene efecto antimitótico (parada en anafase por acción directa sobre las proteínas asociadas a microtúbulos, responsables del estado de polimerización) que ha sugerido su asociación con fármacos con los que puede tener acción sinérgica (vimblastina que actúa en anafase). Además tiene efecto sobre proteínas de la matriz nuclear, interfiriendo la replicación de DNA, acción que realiza el Etopósido y que justifica teóricamente su asociación.

Adenda: el tratamiento de las oleadas de calor en los pacientes castrados consiste en 1 mg/DES/día o Acetato de Megestrol 20 mg/2 veces/día (Maygace). Buena respuesta en 70% de los pacientes.

Evolución de los pacientes tratados con manipulación hormonal u orquectomía: Todos los pacientes tratados con manipulación hormonal, en un momento determinado²⁹ (mediana 12-16 meses) se vuelven hormono-refractarios e inician una progresión bioquímica y clínica que conduce al paciente a la muerte (mediana: 7-15 meses).

Los tratamientos complementarios que se realizan con quimioterapia u otras alternativas de tratamiento hormonal no se ha demostrado que mejoren la supervivencia.

1.13. OTROS TUMORES DE PRÓSTATA.

D) Tumores de tejidos blandos:

Los Sarcomas son los más frecuentes (0.1% de los tumores de próstata). Un tercio ocurre en niños menores de 10 años y son rhabdomyosarcomas. El leiomyosarcoma es propio de adultos.

Rhabdomyosarcoma: Incidencia mayor entre 0-6 años. La próstata es el asiento más común después de cabeza y cuello. Se han descrito esporádicamente en adultos. Habitualmente afecta próstata, vejiga y tejidos periuretrales, perivesiculares y perirrectales. La mayoría son embrionarios pero hay también alveolares, botrioides y de células fusiformes. Inmunorreactivo a Vimentina, Desmina, mioglobina pero no a PSA. El tratamiento con quimio-radioterapia y cirugía que pretende ser conservadora. Actualmente solo al 5% se realiza exenteración. En un estudio de 1996³⁰ con 44 pacientes, 6/44 no necesitaron cirugía, De los 38/44 que fueron operados 14/38 fueron sometidos a exenteración, 7/38 a prostatectomía, 3/38 a Cistectomía parcial y 14/38 a cirugía menor diagnóstica. 36/44 curados (seguimiento medio 6 años)

Leiomyosarcoma: El sarcoma más común en el adulto (26% de todos los sarcomas de próstata). Tumores grandes. Pronóstico pobre.

II) Metastásicos:

La glándula prostática raramente es asiento de tumores metastásicos (0.5-2.2% en necropsias de pacientes fallecidos de tumor). El más común es el escamoso bronquial (50% de todas las metástasis), después el melanoma (27%) el resto una miscelánea.

Aunque los cánceres de vejiga pueden invadir directamente la próstata, la aponeurosis de Denonvilliers constituye una barrera efectiva que limita la extensión directa a la próstata de los carcinomas rectales adyacentes. A veces se observan infiltrados linfocíticos o leucémicos en la próstata de pacientes con linfoma o leucemia que generalmente ocasionan un aumento simétrico y difuso pero indurado de la próstata.

5.14. Clasificación pronóstica de D'Amico. Grupos de riesgo.

Con la finalidad de estratificar el riesgo de progresión de la enfermedad en el cáncer de próstata previo al tratamiento, en 1.998 D'Amico³¹ definió tres grupos de riesgo de progresión bioquímica basados en tres parámetros clínicos de influencia pronóstica independiente (PSA inicial, Gleason clínico y estadio clínico). De esta forma un paciente con PSA <10 ng/ml, Gleason <7 y estadio T1-2a, fue considerado de bajo riesgo de progresión de la enfermedad. Si el PSA era entre 10-20 ng/ml, el Gleason 7 o el estadio T2b, el riesgo era intermedio. Y si el PSA era >20 ng/ml, el Gleason 8-10 o el estadio >T2c, el riesgo de progresión bioquímica era alto. Además de ser validada, esta clasificación se caracterizó por ser práctica, sencilla, reproducible y de contar con el espaldarazo de ser utilizada en las Guías clínicas de la American Urological Association³² (AUA) en 2.007.

Los pacientes con carcinoma de próstata de alto riesgo constituyen el 15-18% de los diagnosticados de cáncer de próstata clínicamente localizado³³. El concepto “alto riesgo” no es unívoco. No hay consenso en la definición y tradicionalmente se utilizan o se han utilizado al menos siete clasificaciones diferentes³⁴. De todos modos, entre todas (como se ha explicado más arriba), la más utilizada ha sido la de D'Amico, a la que implícitamente se la considera la más práctica, siendo una clasificación sencilla con resultados comparables a las clasificaciones más sofisticadas³⁴.

Por todo lo anterior no es extraño que los resultados sean muy dispares. El porcentaje de tumores órgano-confinados varía entre 22-62%. Y es que antaño se clasificaban los pacientes de alto riesgo esencialmente sobre la base de ser T3, mientras que las definiciones posteriores incorporan estadio, grado y PSA y la proporción de T3 es mucho menor³⁵.

Nguyen³⁶ analizando 4.059 pacientes y utilizando las seis definiciones más utilizadas, evidencia una supervivencia libre de progresión que oscila entre 36-58% en 5 años y entre 25-43% en 10 años, indica que la progresión bioquímica es significativamente menor en los pacientes operados después de 1996. Este hecho es evidente si se comparan las fechas de publicación. Los resultados mejoran en los trabajos más recientes. La razón es la evolución de la clasificación a lo largo del tiempo.

Los dos estudios más extensos corresponden a la Clínica Mayo³⁷ y a la publicación de los casos reunidos de Baylor College; MSKCC; Cleveland Clinic y Universidad de Michigan³⁸ en ambos casos como nosotros utilizan la clasificación de D'Amico por lo que nuestros datos podrían compararse con los de ellos. En el primer caso³⁷ Boorjian analiza 1.513 pacientes de alto riesgo (Clasificación de D'Amico) tratados con prostatectomía radical. Aunque el riesgo de muerte es 11,5 veces mayor que en el grupo de bajo riesgo, la supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de metástasis y la supervivencia específica a 10 años era de 55%, 89% y 95% respectivamente. En el segundo caso Stephenson³⁸ con 1.962 pacientes de alto riesgo (clasificación de D'Amico) muestra una mortalidad por cáncer a 10 y 15 años de 8% y 19% respectivamente. Nuestros resultados pueden compararse a los de los dos estudios mencionados en supervivencia específica y global a 10 años (89% y 84%). El estudio más extenso publicado por Nguyen y col³⁶, en nuestra opinión muy realista, sobre 4.059 pacientes de alto riesgo los porcentajes de supervivencia libre de progresión eran de 36-58% y 25-43% a 5 y 10 años; valores muy similares a los obtenidos en nuestra serie. Las diferencias con la Clínica Mayo³⁷, con una supervivencia libre de progresión de 55%, podrían deberse a que en nuestro caso solo iniciamos tratamiento hormonal cuando se evidencia progresión bioquímica y en el trabajo mencionado un 24% de los pacientes recibe bloqueo androgénico adyuvante y un 8% radioterapia externa después de la cirugía.

En conclusión, el grupo de alto riesgo de la clasificación de D'Amico es un grupo de mal pronóstico que tradicionalmente ha sido tratado mediante radioterapia y bloqueo androgénico. Sin embargo, nuevas publicaciones al respecto abogan por el tratamiento quirúrgico por diversas razones:

Reducción en la necesidad de tratamiento de segunda línea, mejor control local de la enfermedad y probablemente mejoría en la supervivencia libre de progresión bioquímica (aunque en este caso debemos ser prudentes a la espera de trabajos aleatorizados prospectivos de largo seguimiento). En nuestro caso los valores obtenidos en SLPB han

side de 48% y 38% a 5 y 10 años mediante prostatectomía radical (véase apartado Resultados, SLPB en grupos D'Amico, página 50).

2. Hipótesis de trabajo y objetivos

2.1. Hipótesis de trabajo y objetivos.

El descubrimiento del Antígeno Específico Prostático (PSA) en 1979, la comprobación de su elevación en prácticamente la totalidad de los adenocarcinomas de próstata y su utilización sistemática a partir de 1984, revolucionó el tema de cáncer de próstata porque hizo posible el diagnóstico precoz y como consecuencia el tratamiento de intención curativa, en nuestro caso, mediante prostatectomía radical. Desde entonces y hasta hoy los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localizado T1-T2 y ocasionalmente T3 han sido tratados en Urología universalmente mediante prostatectomía radical.

En nuestro centro tenemos minuciosamente recogidos los datos de 1132 pacientes intervenidos entre 1989 y 2009. A lo largo de estos años hemos realizado, comunicado y publicado múltiples estudios parciales pero ahora con un seguimiento largo es el momento de un estudio minucioso de la totalidad. Un estudio global necesario para evaluar la calidad de nuestra actividad e imprescindible para poder compararlo con lo que ha sido la experiencia mundial publicada en estos años.

Este estudio solo cabe en el marco de una tesis doctoral porque incluirá: el análisis de los métodos de diagnóstico clínico; el estudio de la cirugía (técnicas, complicaciones) y las consecuencias funcionales específicas (incontinencia e impotencia) y su tratamiento y los resultados en supervivencia libre de progresión, supervivencia específica y supervivencia global, identificando los factores clínico-patológicos influyentes y diseñando con ellos modelos de riesgo clínico y clínico-patológico de supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

Por otra parte aunque es el estudio de una patología y un tratamiento en el tiempo. El tipo de paciente tratado con cirugía ha evolucionado en los años que abarca el estudio porque con el aumento de la experiencia, el conocimiento de los factores clínicos con influencia en el pronóstico y las novedades en las técnicas diagnósticas y quirúrgicas se ha mejorado en sutileza diagnóstica y como consecuencia en las indicaciones.

Simultáneamente, se ha producido una progresiva sensibilización social en la clase médica y en la sociedad civil, se ha realizado de forma universal el PSA, han aparecido programas de screening más o menos oficiales y todo ello ha producido un aumento del número de pacientes diagnosticados y una marcada migración clínico-patológica de los estadios de esta enfermedad^{33,39-41}.

Es también objetivo de esta tesis doctoral realizar un minucioso y exhaustivo estudio sobre la historia natural del tratamiento del cáncer de próstata localizado mediante prostatectomía radical para conocer su evolución, medir los cambios en estas últimas dos décadas, profundizar en el estudio de sus características y de sus factores pronósticos y así poder elaborar finalmente diferentes modelos de riesgo pronósticos y clínico predictivos.

Además pretendemos conocer el “efecto centro”. A pesar de que existen series más largas y estudios multicéntricos, el presente estudio tiene un notable interés sociológico y médico porque estudiando un número elevado de casos seguidos mucho tiempo, en una institución que trata pacientes de toda la geografía española, refleja en cierto modo cómo se ha manejado el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata localizado en los últimos 20 años en España. En este sentido estos datos pueden suponer una aproximación al manejo de esta enfermedad en nuestro entorno cultural⁴², posiblemente diferente al de los países anglosajones o del norte de Europa.

2.2. Objetivos concretos.

Objetivos:

1. Estudiaremos la evolución del tipo de paciente candidato a prostatectomía radical a lo largo de 2 décadas (1.989-2.009).

Estudiaremos los factores clínicos y patológicos influyentes en la Supervivencia Libre de progresión; Supervivencia Específica y Supervivencia Global.

Estudios generales:

- Modelo de riesgo clínico y optimización, si es posible, del modelo de riesgo de D´Amico añadiendo la información aportada por la resonancia nuclear magnética.
- Modelo de riesgo con las variables clínico-patológicas.

Estudios particulares:

Afectación de vesícula seminal: Modelo clínico predictivo de afectación. Modelo de riesgo de supervivencia libre de progresión.

Afectación de márgenes: Modelo clínico predictivo y modelo pronóstico.

2. Progresión Bioquímica:

Estudio del tratamiento antiandrogénico por progresión bioquímica y de los factores influyentes en la resistencia a la castración.

Estudio del tipo de tratamiento de rescate por progresión bioquímica y de los factores influyentes en la respuesta al rescate con radioterapia.

Estudio del valor pronóstico del tiempo de doblamiento del PSA (PSA-DT) en los pacientes con progresión bioquímica.

Destacar el aspecto original del trabajo que se propone.

1. Hay muy pocos estudios españoles que estudien un grupo de pacientes tan numeroso con cáncer de próstata localizado con Prostatectomía radical. Menos todavía si el estudio es global e incluye: la valoración de las pruebas de diagnóstico clínico, el diseño de modelos predictivos de la supervivencia libre de progresión y supervivencia específica, desde el punto de vista clínico y clínico-patológico. Procurar modelos de predicción del estadio patológico y valoración de respuesta a los tratamientos de rescate en pacientes con progresión bioquímica.
2. El estudio de la evolución clínica, terapéutica y pronóstica de los pacientes en los 20 años de tratamiento pondrá en evidencia por el tipo de pacientes tratados la evolución en España de esta terapia.
3. En aspectos concretos: La evaluación de la utilidad de la RNM en el diagnóstico y pronóstico con 600 pacientes a los que se ha realizado RNM (que constituye un número que compite con las series más largas de la literatura internacional y la más larga de las españolas) que procurará sin duda resultados de peso.

Estudiaremos el valor pronóstico del tiempo de doblamiento y velocidad de PSA en los pacientes con progresión bioquímica; un tema totalmente novedoso en España y en el que pretendemos profundizar.

3. Material y métodos

3. Material y métodos.

3.1. Población a estudio.

Entre Enero de 1.989 y Diciembre de 2.009 se ha realizado 1.132 prostatectomías radicales en pacientes con cáncer de próstata localizado en nuestro centro, por el mismo grupo de cirujanos.

Realizamos un estudio analítico, observacional y retrospectivo de sus características y de todos los factores influyentes en la supervivencia libre de progresión y cáncer específica.

3.2. Recogida de datos.

Todas las variables han sido recogidas a partir de la historia clínica hospitalaria (revisadas una por una por el equipo médico) mediante un sistema de disociación de datos respetando la privacidad de los pacientes.

En algunos casos fue necesario contactar personalmente con el paciente telefónicamente con el fin de ampliar la información, el tiempo de seguimiento y disminuir el número de pacientes perdidos.

Las variables recogidas quedan resumidas en el apartado de resultados.

3.3 Paciente candidato a prostatectomía radical.

Analizamos retrospectivamente una serie de 1.132 pacientes con cáncer de próstata calificados como T1-T2 de acuerdo con los criterios TNM y tratados mediante prostatectomía radical en nuestro centro entre Enero de 1.989 y Diciembre de 2.009.

3.4 Procesamiento anatomopatológico.

El examen de la pieza lo han realizado dos patólogos dedicados a patología urológica según la técnica descrita por True⁴³.

Todas las piezas de prostatectomía radical fueron pesadas, medidas, pintadas y talladas artesanalmente siguiendo los protocolos del colegio americano de patología. Tras su tinción (tinta pelikan) se fijaron (ácido acético) durante 30 segundos. Una vez fijada la tinta se localizó el margen proximal (vesical) y distal (uretral) seleccionando muestras de ambas zonas. Posteriormente la próstata fue tallada de manera seriada con cortes finos de unos 0,5 cm aproximadamente. A continuación se recogieron muestras

representativas de toda la pieza quirúrgica con especial hincapié en la zona posterior y periférica. Finalmente se analizó la interfase vésico-prostática.

También hemos estudiado la expresión de Ki-67. En el año 2.000⁴⁴ pusimos de manifiesto la relación de Ki-67 con un peor estadio y pronóstico en pacientes operados. Queremos valorar si esa tendencia se confirma. Desde entonces la determinación de Ki-67 se ha realizado en 380 pacientes sin seguir criterios especiales pues su objetivo inicial era valorar su eficacia pronóstica. Todos los análisis inmunohistoquímicos se han realizado sobre secciones de 4 micrómeros fijadas en formalina y obtenidas del tumor primario incluido en parafina. La inmunohistoquímica se ha realizado con un inmunohistainer automático (Techmate 500; Dako, Copenhague, Dinamarca) con el Envisión + System Dako, en el cual el anticuerpo secundario se acopla a un polímero de dextrano ligado a las moléculas de peroxidasa. La actividad de peroxidasa endógena se ha neutralizado con peróxido de hidrógeno al 5%, en solución de metanol durante 30 minutos a temperatura ambiente. La recuperación de antígeno se ha realizado con un tratamiento de microondas durante 20 minutos a 800 vatios. Se ha usado suero de conejo para la fase de bloqueo. El anticuerpo primario se ha aplicado durante 120 minutos a temperatura ambiente. Las secciones han sido entonces lavadas con buffer de lavado a temperatura ambiente. El siguiente paso ha sido la adición de reagentes con EnVisión+ System e incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las placas han sido lavadas con buffer de lavado y tratadas con una solución de 0,05% de hidrocloreuro de diaminobencina y 0,1% de peróxido de hidrógeno 0,05 ml/l de TRIS tampón salino a pH 7,4 a temperatura ambiente, durante 5 minutos. Después del lavado en agua destilada durante 3 minutos las preparaciones han sido teñidas con una solución modificada de hematoxilina de Harris, deshidratada y montada. Para los controles negativos se usa suero normal de cordero en vez de anticuerpo primario (MIB1, Zymed). Se ha expresado el resultado en porcentaje de células teñidas.

3.5 Estudio preoperatorio.

Previamente a la cirugía, a todo paciente se le realizó una historia clínica detallada con exploración física (incluyendo tacto rectal), PSA y biopsia prostática. El estudio se completó con tomografía computerizada hasta Julio de 2.000. Desde entonces se ha utilizado preferentemente resonancia nuclear magnética (564 pacientes) sin seguir criterios especiales pues el objeto inicial era valorar su eficacia diagnóstica.

Hasta el año 2.000 se ha realizado gammagrafía ósea a todos los pacientes. A partir de esa fecha solo a los pacientes con PSA superior a 20 ng/ml y/o Gleason >6.

3.6 Técnica quirúrgica.

En todos los casos se realizó una prostatectomía radical retropúbica modificada según la técnica descrita por Walsh⁴⁵ en 1.982, con linfadenectomía ilio-obturatriz bilateral sistemática hasta el año 2007, posteriormente en caso de presentar un PSA mayor de 15 ng/ml, un Gleason clínico igual o superior a 7 o un estadio clínico T2b. El abordaje laparoscópico se realizó en nuestro centro por primera vez en el año 2.005. Desde entonces se ha realizado cirugía laparoscópica o abierta de acuerdo con las preferencias de los cirujanos y con el objetivo docente de que los residentes puedan aprender ambas técnicas. La cirugía la han realizado cuatro cirujanos durante todo el tiempo y un quinto incorporado en los últimos tres años.

3.6.1 Abordaje Abierto.

Incisión media infraumbilical y disección roma del espacio de Retzius. Liberación de la grasa periprostática con pinza de bipolar. Apertura de la fascia endopélvica bilateral y hemilateralización del músculo elevador del ano, identificación de los ligamentos puboprostáticos y corte de los mismos previo electrocoagulación con bipolar. Disección del complejo venoso dorsal y ligadura del mismo con Vicryl del 1, punto de transfixión a nivel distal, corte del complejo venoso dorsal con bisturí eléctrico Disección de la cara anterior de la uretra membranosa con disector roma. Sección de la cara anterior de la uretra con bisturí frío del 15. Cinco puntos simples de vicril 3/0 de anastomosis uretrovesical. Disección del músculo recto uretralis. Disección roma del espacio recto-prostático. Sección de los pedículos laterales con disector y electrocoagulación bipolar. Apertura de la fascia Denonvilliers y disección de los pedículos laterales prostáticos con bipolar y tijera. Disección de las vesículas seminales y los conductos deferentes. Corte previa coagulación de los conductos deferentes. Disección de cuello vesical con bipolar y tijera. Extracción de la pieza. Revisión de hemostasia. Puntos de eversión de la mucosa vesical con Vicryl 3/0. Anastomosis uretrovesical con los puntos previamente dados a nivel de uretra. Colocación de sonda vesical de 20 ch, punta recortada, se anuda la anastomosis. Comprobación de estanqueidad de la sutura. Drenaje Redon por contraincisión. Cierre de la fascia rectal con Maxon Loop. Subcutáneo con puntos de Vicryl de 2/0. Piel con grapas.

3.6.2 Abordaje laparoscópico extraperitoneal.

Miniincisión infraumbilical con bisturí frío, disección de tejido subcutáneo con valvas, apertura de fascia anterior de los rectos con bisturí eléctrico. Disección roma del espacio de Retzius. Colocación de balón de distensión y posteriormente colocación de trocar de Blumport sobre el mismo. Se colocan en total cinco trocares, el trocar óptico, tres de 5 mm bajo visión directa y un trocar de 12 mm. Se realiza liberación de la grasa periprostática con bipolar y tijera monopolar. Identificación de la fascia endopélvica y apertura de la misma. Medialización del músculo elevador del ano. Disección de los ligamentos puboprostáticos. Identificación del cuello vesical. Disección del mismo conservando uretra prostática. Disección de la cara posterior del cuello vesical. Identificación de los conductos deferentes y las vesículas seminales y disección de las mismas. Disección de los pedículos laterales prostáticos. Una vez disecados los pedículos laterales se procede a la disección del complejo venoso dorsal, previa coagulación con bipolar del mismo. Sección del mismo y sección de la uretra membranosa. Aislamiento de la pieza en bolsa Endocath. Anastomosis vesicoureteral con puntos simples de Vicril 3/0. Colocación de sonda permanente. Comprobación de la estanqueidad de la anastomosis. Realización de hemostasia del lecho quirúrgico sin evidenciarse ningún punto de sangrado activo. Colocación de drenaje tipo redón a través de uno de los trocares. Extracción de pieza y cierre con Vicryl del 1 (trocar óptico), piel con grapas. Sin incidencias.

3.6.3 Abordaje laparoscópico transperitoneal.

Miniincisión infraumbilical con bisturí frío, disección de tejido subcutáneo con valvas, apertura de fascia anterior de los rectos con bisturí eléctrico, apertura de peritoneo con tijera. Colocación de trocar de Blumport sobre el mismo. Se colocan en total cinco trocares, el trocar óptico, tres de 5 mm bajo visión directa y un trocar de 12 mm. Se realiza liberación de la grasa periprostática con bipolar y tijera monopolar. Se realiza identificación de uraco y arterias umbilicoprevesicales. Se disecciona con tijera espacio hasta la identificación del pubis. Se realiza liberación completa de la cúpula vesical. Identificación de la fascia endopélvica y apertura de la misma. Medialización del músculo elevador del ano. Disección de los ligamentos puboprostáticos. Identificación del cuello vesical. Disección del mismo conservando uretra prostática. Disección de la cara posterior del cuello vesical. Identificación de los conductos deferentes y las

vesículas seminales y disección de las mismas. Disección de los pedículos laterales prostáticos con ultrafisión. Una vez disecados los pedículos laterales se procede a la disección del complejo venoso dorsal, previa coagulación con bipolar del mismo. Sección del mismo y sección de la uretra membranosa. Aislamiento de la pieza en bolsa Endocath. Anastomosis vesicoureteral con puntos simples de Vicril 3/0. Colocación de sonda permanente tipo redon. Comprobación de la estanqueidad de la anastomosis. Realización de hemostasia del lecho quirúrgico sin evidenciarse ningún punto de sangrado activo. Se realiza linfadenectomía ileo-obturatriz bilateral. Colocación de drenaje tipo redón a través de uno de los trocares. Extracción de pieza y cierre con Vicryl del 1 (trocar óptico), piel con grapas. Sin incidencias.

3.7 Seguimiento postoperatorio.

Tras la cirugía, el seguimiento analítico se realizó mediante determinaciones de PSA a los 3, 6 y 12 meses de finalizar el tratamiento. Después, cada seis meses hasta un total de tres años y, posteriormente, cada año. Siguiendo las directrices del PSA Working Group definimos la recidiva bioquímica de PSA como aquella determinación de PSA \geq 0,4 ng/ml⁴⁶ (Hybritech®) obtenida al menos 30 días tras la cirugía, y confirmada posteriormente con un valor igual o superior.

3.8 Hallazgos de las pruebas imagen.

- TAC abdomino-pélvico: Valoración de adenopatías y metástasis hepáticas y en casos seleccionados de abscesos y quistes periprostáticos.
- Resonancia nuclear magnética: Útil en la evaluación del cáncer de próstata, en su morfología, cotornos y bordes, afectación extracapsular y de vesícula seminal.

Imágenes ponderadas en:

T1: La próstata muestra una intensidad similar al músculo y se distingue de la grasa circundante (brillante). Las vesículas seminales tienen una intensidad intermedia. Se aprecian pocos detalles intraprostáticos.

T2: Se aprecian los detalles intraprostáticos. La zona periférica tiene una intensidad de señal elevada y la zona central tiene una intensidad intermedia. Las ramificaciones neurovasculares y el complejo venoso aparecen brillantes. Las vesículas seminales tienen una intensidad elevada.

La aplicación al diagnóstico prostático de nuevas técnicas como la espectroscopia ha permitido aumentar la especificidad en el diagnóstico del cáncer de próstata y reducir la variabilidad entre observadores.

- Gammagrafía ósea: Muy sensible pero poco específica. No detecta lesiones osteolíticas. En lesiones dudosas es necesaria la radiografía convencional para distinguir las típicas lesiones blásticas (o menos frecuentemente osteolíticas). Un PSA >100 ng/mL, predice al 100% la presencia de metástasis óseas.
- Radiografía de tórax: Obligada como parte del estudio preanestésico preoperatorio y por la posibilidad de metástasis pulmonares (6%).

3.9 Análisis estadístico

Para comparación de variables cualitativas se utilizan tablas de contingencia y las pruebas de chi cuadrado o F exacta de Fisher. T de Student para comparación de medias en variables cuantitativas. La normalidad de las variables cuantitativas continuas ha sido determinada mediante los tests de Kolmogorov-Smirnov y de Shapiro-Wilk. Las variables cuantitativas estudiadas (Edad (años), PSA (ng/ml) y Ki-67) no siguen una distribución normal y para su comparación se han utilizado pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney).

Definimos la recidiva bioquímica de PSA como una determinación de PSA $\geq 0,4$ ng/ml⁴⁶ (Hybritech®) obtenida al menos 30 días tras la cirugía, y confirmada posteriormente con un valor igual o superior. Los pacientes fallecidos por cáncer de próstata serán tratados como censados en el momento de su fallecimiento por esta patología.

Para el estudio de supervivencia actuarial utilizamos el modelo de Kaplan-Meier. Para la comparación de supervivencias, la prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia Log-Rank (análisis por parejas sobre los estratos). El “endpoint” (evento) para el estudio de la supervivencia libre de progresión es la progresión bioquímica y para el estudio de la supervivencia específica la muerte por cáncer de próstata.

Realizamos un estudio univariado de todos los posibles factores influyentes en la supervivencia de manera global y por grupos según sus características clínico-patológicas. Con aquellas variables significativas realizaremos un nuevo estudio multivariado para detectar las variables con influencia pronóstica independiente. Una vez obtenidas estas variables crearemos grupos pronósticos para poder predecir la supervivencia a los 5 y 10 años. Diseñaremos los grupos de riesgo en función del

número de variables favorables o desfavorables. Obtendremos de este modo modelos pronósticos según las diferentes variables preoperatorias, postoperatorias y las obtenidas por pruebas de imagen (resonancia nuclear magnética).

Para la determinación de variables influyentes en la supervivencia se han utilizado modelos de Cox (estudio univariado y multivariado) y regresión logística binaria (estudio univariado y multivariado) para la determinación de variables influyentes sobre una condición categórica.

El análisis de las variables influyentes en la supervivencia se ha realizado mediante la regresión de Cox (estudio univariado y multivariado). Los valores p de significación estadística y de hazard ratio con sus respectivos intervalos de confianza han sido calculados y estimados respectivamente mediante la técnica de Bootstrapping con 1.000 replicaciones.

El diseño de grupos de riesgo se ha realizado utilizando las variables influyentes. De acuerdo con la influencia pronóstica de cada una de ellas se han diseñado modelos distintos que se han evaluado y comparado con modelos de Cox eligiendo el que mejor explica la supervivencia, y mediante modelos logísticos multivariantes cuando la supervivencia no ha sido el objetivo fin de estudio. Cuando diseñamos un modelo de riesgo de supervivencia valoramos el peso pronóstico de cada variable de influencia independiente (hazard ratio) y su comparación con las demás. Asignamos un valor numérico a cada variable dependiendo de su peso pronóstico de manera que en cada paciente se suman los valores numéricos de las variables presentes y el resultado es su valor dentro de una clasificación pronóstica. Comparamos varios modelos numéricos posibles y escogemos el mejor por estudio multivariante (modelo de Cox, Bootstrapping).

Para establecer puntos de corte se realizó una aproximación inicial con curvas ROC buscando cual nos proporciona una mayor área bajo la curva.

Para el cálculo del tiempo de doblamiento de PSA (PSA-DT en meses) se han recogido un mínimo de dos determinaciones de PSA (ng/ml) tras la PB, y se ha calculado mediante la fórmula; $\text{Ln } 2 \times \text{DT} / \text{Log PSA}_2 - \text{Log PSA}_1$. Con estos valores también se calcula la velocidad de crecimiento del PSA en ng/ml/año. $V = \text{PSA}_1 + 2^{1/\text{DT}}$.

Todos los análisis estadísticos se han realizado con la versión 20.0 del programa informático IBM SPSS (Statistical Product and Services Solutions, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Todos los datos son presentados como medias +/- desviación estándar. Un valor de p menor de 0,05 ha sido exigido para determinar la significación estadística.

Concretamente para realización de la técnica de Bootstrapping con 1.000 replicaciones se ha utilizado la versión 22.0 (versión expandida) del programa SPSS.

Más concretamente, en la elaboración del modelo clínico predictivo de afectación de vesícula seminal, el cálculo de probabilidades con sus respectivos intervalos de confianza al 95% han sido determinados mediante las funciones estadísticas del programa informático Microsoft® Excel 97 Service Release 2 (SR-2).

4. Resultados

4.1. Estudio de todo el grupo.

4.1.1. Estudio descriptivo. Las variables clínico-patológicas de todo el grupo quedan recogidas en la *tabla 4.1.1.*

	N	Media ± DE
<u>VARIABLES CLÍNICAS</u>		
<i>Edad (años)</i>	1.132	63,6 ± 6,4
<i>PSA inicial (ng/ml)</i>	1.012	12,1 ± 10,8
		Número (%)
<i>PSA categorizado (ng/ml)</i>	1.012	
<10		603 (59,6)
10-20		271 (26,8)
>20		138 (13,6)
<i>Diagnóstico por biopsia (T1c)</i>	1.097	648 (59)
<i>Incidental (T1a-b)</i>	1.097	25 (2,3)
<i>Tacto rectal sospechoso (T2)</i>	1.097	424 (38,7)
<i>RNM pélvis</i>	1.132	564 (49,8)
<i>RNM información</i>	564	
Normal (T2)		422 (74,8)
T3a		88 (15,6)
T3b		53 (9,4)
T4		1 (0,2)
<i>Gammagrafía osea</i>	690	
Negativa		685 (99,3)
Positiva		5 (0,7)
<i>Biopsia positiva</i>	803	
Unilateral		479 (59,7)
Bilateral		324 (40,3)
<i>Gleason clínico</i>	1.065	
2-6		753 (70,7)
7		183 (17,2)

8-10		129 (12,1)
Grupo de riesgo D'Amico	1.071	
Bajo		330 (30,8)
Intermedio		501 (46,8)
Alto		240 (22,4)
Tipo de cirugía	1.132	
Laparotomía		990 (87,5)
Laparoscópica		142 (12,5)
<u>Variables patológicas</u>		
Margen quirúrgico afectado	1.132	405 (35,8)
Margen pormenorizado	384	
Lóbulo derecho unifocal		89 (23,2)
Lóbulo izquierdo unifocal		98 (25,5)
Ápex unifocal		58 (15,1)
Proximal unifocal		6 (1,6)
Varias localizaciones		133 (34,6)
Afectación ganglionar	1.132	50 (4,4)
Estadio patológico		
PT2	1.132	770 (68)
PT3a		231 (20,4)
PT3b		127 (11,2)
PT4		4 (0,4)
Gleason patológico	1.109	
2-6		611 (55,1)
7		276 (24,9)
8-10		222 (20)
<u>Complicaciones</u>		
	1.132	
Estenosis uretro-vesical		62 (5,5)
Daño rectal		14 (1,2)
Incontinencia		305 (26,9)
Progresión bioquímica	1.132	371 (32,8)
Progresión clínica	1.132	69 (6)
Tratamiento de rescate	313	
Radioterapia		91 (29,1%)
Bloqueo androgénico		159 (50,8%)

Radioterapia + Bloqueo androgénico	63 (20,1%)
<u>Seguimiento (años)</u>	1.132
<i>Media</i>	7,7 ± 4
<i>Mediana</i>	7,3 (0,01 – 20,4)

^a p < 0,05

Datos presentados como media ± desviación estándar (DE) o número (%).

La significación estadística para la comparación de medias de las variables Edad (años) y PSA inicial (ng/ml) se ha determinado mediante el test no paramétrico U de Mann Whitney.

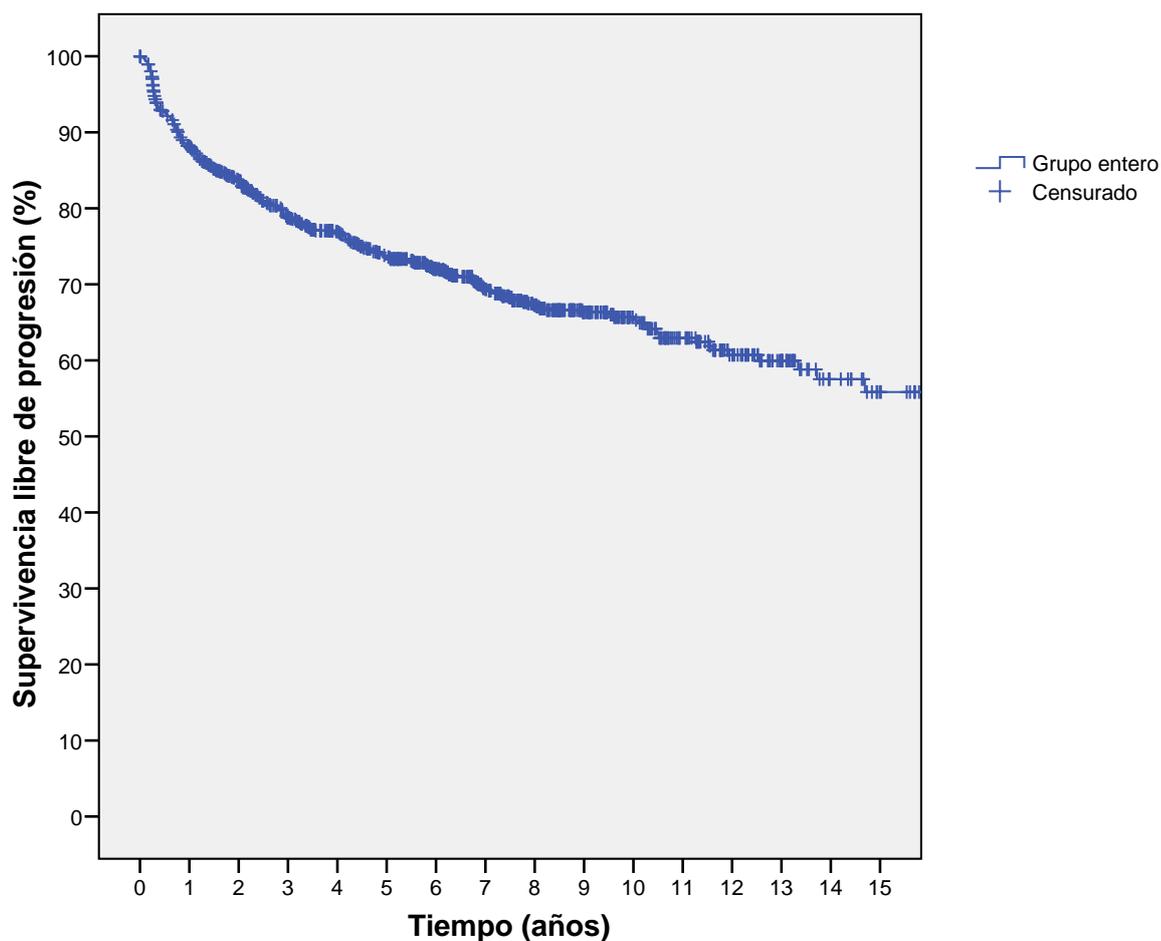
4.1.2. Supervivencia libre de progresión bioquímica de todo el grupo.

	Progresión (%)	SLPB a 5 años (%)	SLPB a 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
1989-2009	29	73 ± 1	65 ± 1	614	175

SLPB, supervivencia libre de progresión bioquímica.

NS, no significativo p > 0,05.

Se han excluido 4 pacientes pT4 y 50 N(+). (N=1.078).



4.1.3. Supervivencia libre de progresión bioquímica en grupos D'Amico.

	Fracaso (%)	SLPB 5 años (%)	SLPB 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
<i>Bajo</i>	12	88 ± 1	86 ± 2	187	43
<i>Intermedio</i>	30	74 ± 2	64 ± 2	290	91
<i>Alto</i>	55	48 ± 3	38 ± 3	90	30

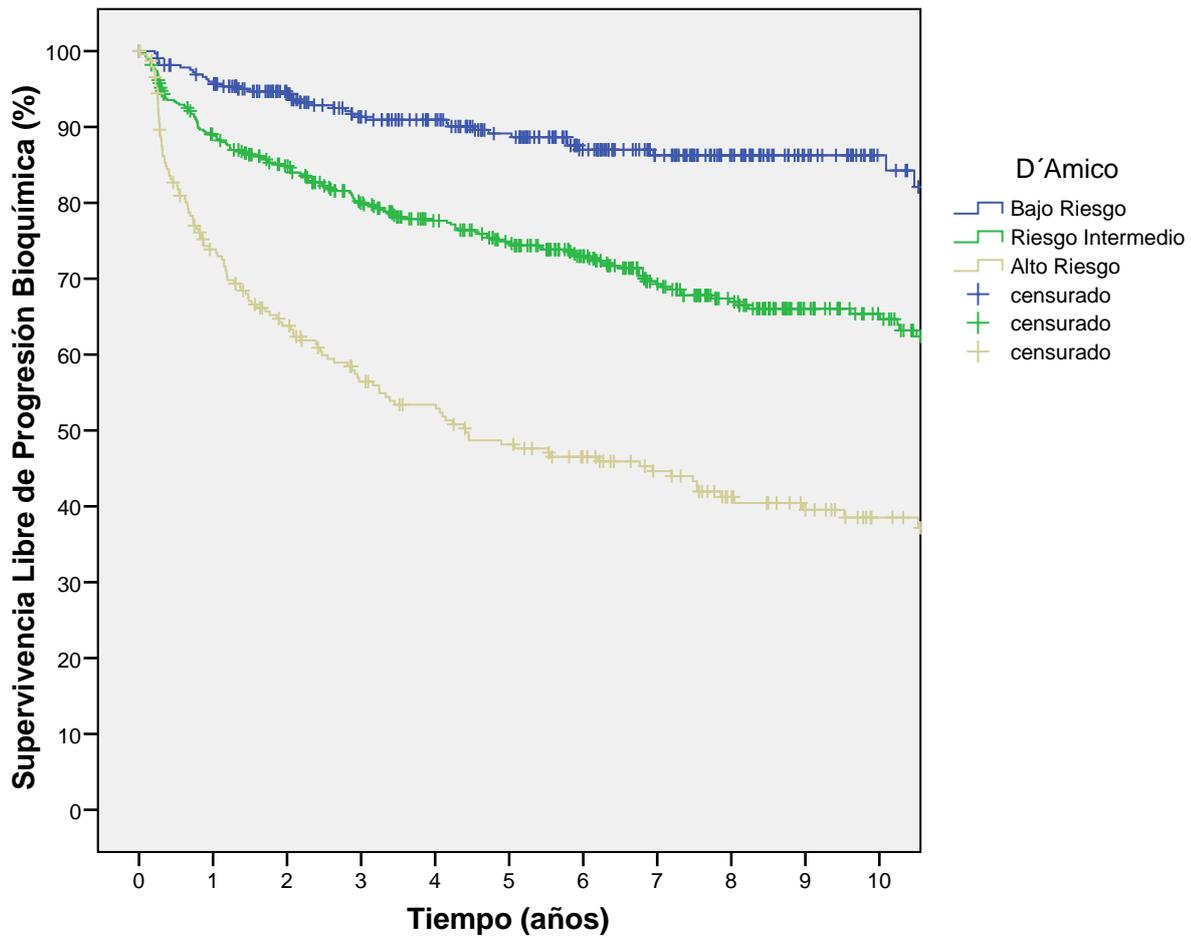
SLPB; supervivencia libre de progresión bioquímica.

Mediana de SLPB en D'Amico Alto Riesgo de 4,4 años, IC 95% (2,1 – 6,7).

NS; no significativo, $p > 0,05$.

Bajo Riesgo (30,8%); Riesgo Intermedio (46,8%); Alto Riesgo (22,4%).

Se han excluido 4 pacientes pT4 y 50 N(+). (N=1.078).



Kaplan Meier. Análisis por parejas sobre los estratos.

			Bajo Riesgo		Intermedio		Alto Riesgo	
			Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Bajo Riesgo				27,858	,000	119,008	,000
	Intermedio		27,858	,000			50,780	,000
	Alto Riesgo		119,008	,000	50,780	,000		

4.2. Estudio de la homogeneidad de la muestra en relación con la SLPB.

4.2.1. Evolución del tipo de paciente candidato a prostatectomía radical a lo largo de dos décadas (1.989-2.009).

Con este estudio pretendemos objetivar los cambios que ha experimentado el perfil de paciente candidato a esta cirugía a lo largo de dos décadas y para ello revisamos la experiencia de nuestra institución con 1.132 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata clínicamente localizado y tratados consecutivamente mediante prostatectomía radical en nuestro centro.

Para estudiar la evolución del tipo de paciente intervenido nos proponemos descubrir: 1. Si hay grupos de pacientes diferentes; 2. Cuántos grupos diferentes de pacientes fueron tratados; 3. Donde se sitúa el/los puntos de corte cronológicos. A tal fin los pacientes tratados fueron divididos en tramos cronológicos definidos por un número de paciente equiparable en cada grupo, que a la par supone el mínimo de pacientes para poder ser tratado estadísticamente.

El criterio principal elegido para valorar la diferencia en el tipo de paciente intervenido es la supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB), de modo que las diferencias en este parámetro determinan la definición de los grupos. Se valoran además las características clínico-patológicas de los grupos resultantes.

En el periodo 1.989-2.009 se han practicado 1.132 prostatectomías radicales a pacientes en estadio clínico T1-T2 en la Clínica Universidad de Navarra, 990 (87,5%) mediante abordaje abierto y 142 (12,5%) vía laparoscópica. La distribución por Gleason total en la pieza fue 611 (55,1%) Gleason 6, 276 (24,9%) Gleason 7, 222 (20%) Gleason 8-10. La distribución por estadio patológico fue 773 (68,3%) pT2 [181 (16%) pT2a, 176 (15,5%) pT2b, 416 (36,7%) pT2c], 355 (31,3%) pT3 [228 (20,1%) pT3a, 127 (11,2%) pT3b] y 4 (0,4%) pT4. Un total de 50 (4,4%) pacientes presentaron enfermedad ganglionar positiva.

Los pacientes han sido divididos en 5 grupos: 250 pacientes operados en el periodo 1.990-1.999 componen el primer grupo; el segundo está formado por otros 250 operados entre 1.999 y 2.002; el tercero por otros 250 intervenidos entre 2.002 y 2.004; un cuarto compuesto por otros 250 operados en 2.004-2.007; y un quinto y último grupo que incluye 132 pacientes cuya intervención se practicó entre 2.007 y 2.009. Estos grupos se distribuyen de forma equitativa en términos numéricos y con un evidente ordenamiento temporal que puede reflejar cambios en el comportamiento médico o en las características inherentes al tipo de paciente.

4.2.2. Características clínico-patológicas de ambos grupos.

Las características clínico-patológicas de ambos grupos se resumen en la tabla 4.2.2. El primero de ellos está compuesto por pacientes con datos clínicos e histopatológicos que justifican peor pronóstico. Se evidencia diferencias significativas en todas las variables comparadas, que incluyen nivel de PSA al diagnóstico, porcentaje de pacientes con tacto rectal sospechoso, Gleason en la biopsia prostática, estadio clínico, grupos de riesgo de d'Amico, estadio patológico y porcentaje de pacientes con afectación ganglionar (Tabla 4.2.1). En lo que respecta a Gleason en la pieza de prostatectomía se detectan diferencias aunque a punto de alcanzar significación estadística ($p=0,06$). No existen diferencias entre grupos en el porcentaje de pacientes con afectación de márgenes ($p=0,6$), lo que posiblemente implique un mismo rigor metodológico en lo que respecta a la realización de la técnica a lo largo del tiempo. En lo que respecta a porcentaje de complicaciones, se detecta menor tasa de estenosis uretro-vesical en los pacientes de la década 2.000-2.009 que en los de 1.989-1.999, pero no se detectan diferencias en lo que respecta a lesión rectal o incontinencia. Estos datos se detallan también en la tabla 4.2.2.

Tabla 4.2.2. Características clínico-patológicas de ambos grupos.

	Grupo 1	Grupo 2	$P \leq^a$
	249 (22)	883 (78)	
<u>VARIABLES CLÍNICAS</u>			
<i>Edad (años)</i>	63,9 ± 5,5	63,4 ± 6,6	,2
<i>PSA inicial (ng/ml)</i>	18,3 ± 15,1	10,4 ± 8,5	,000
<i>PSA categorizado (ng/ml)</i>			
<10 ng/ml	98 (41)	505 (65,3)	
10 – 20 ng/ml	69 (28,9)	202 (26,1)	
>20 ng/ml	72 (30,1)	66 (8,5)	,000
<i>Tacto rectal sospechoso</i>	141 (62,1)	283 (35,4)	,000
<i>Diagnóstico incidental T1a-b</i>	16 (6,8)	12 (1,5)	,000
<i>Diagnóstico por biopsia (T1c)</i>	71 (30,3)	447 (55)	,000
<i>Gleason clínico</i>			
2-6	175 (75,8)	578 (69,3)	
7	23 (10)	160 (19,2)	

8-10	33 (14,3)	96 (11,5)	,004
Estadio clinico			
T1a-c	87 (37,2)	459 (56,5)	
T2a-b	69 (29,5)	302 (37,2)	
T2c	78 (33,3)	51 (6,3)	,000
Grupos de Riesgo (D'Amico)			
Bajo riesgo	32 (13,6)	298 (35,7)	
Riesgo intermedio	117 (49,6)	384 (46)	
Alto riesgo	87 (36,9)	153 (18,3)	,000
D'Amico alto riesgo por PSA > 20 ng/ml	72 (85,7)	68 (44,7)	,000
D'Amico alto riesgo por cgleason 8-10	33 (40,2)	96 (63,6)	,000
<u>VARIABLES PATOLÓGICAS</u>			
Estadio patológico			
pT2	132 (53)	641 (72,9)	
pT3a	67 (26,9)	161 (18,3)	
pT3b	50 (20,1)	77 (8,8)	,000
Margen quirúrgico afectado	93 (37,3)	313 (35,5)	,6
Afectación ganglionar	22 (8,8)	28 (3,2)	,000
Gleason patológico			
2-6	151 (61,4)	460 (53,3)	
7	56 (22,8)	220 (25,5)	
8-10	39 (15,9)	183 (21,2)	,06
<u>Complicaciones</u>			
Estenosis uretro-vesical	27 (10,8)	35 (4)	,000
Daño rectal	4 (1,6)	10 (1,1)	,5
Incontinencia	68 (27,3)	237 (26,8)	,8
<u>Seguimiento (años)</u>			
Media	12 ± 4,6	6,5 ± 2,9	
Mediana	13 (0,01-20,4)	6,6 (0,2-12,2)	

^a p < 0,05

Datos presentados como media ± DE o número (%) de 249 pacientes en grupo 1.

Datos presentados como media \pm DE o número (%) de 883 pacientes en grupo 2.

4.2.3. Supervivencia libre de progresión bioquímica de los pacientes tratados durante los períodos 1.989-1.999 y 2.000-2.009.

Cuando se analiza la SLPB de cada grupo y se compara con los demás se ponen en evidencia varias observaciones. Por un lado el grupo primero evidencia diferencias significativas con todos y cada uno de los cuatro grupos restantes al tener peor tasa de SLPB ($p < 0,05$). Entre los grupos segundo, tercero, cuarto y quinto no se evidencian diferencias significativas ($p > 0,05$). Por ello, desde el punto de vista del pronóstico en términos de progresión bioquímica hay solamente dos grupos diferentes (los primeros 250 pacientes intervenidos y el resto) y el punto de corte cronológico establecido es abril de 1.999.

Si profundizamos en el estudio de estos dos grupos apreciamos que la mediana de seguimiento es de 13 años para el primero y de 6,6 años para el resto. Lógicamente estos datos determinan distinto porcentaje de pacientes con fracaso bioquímico en cada grupo: 46,6% en el primero y 25,1% en el segundo. La SLPB del primer grupo (1.989-1.999) es 63,9% (IC 95% 60,7–67,1%) a 5 años, con 136 pacientes en riesgo, y 52,8% (IC 95% 49,4–56,2) a 10 años, con 101 pacientes en riesgo; respectivamente. La SLPB del segundo grupo (2.000-2.009) a 5 años es 76,6% (IC 95% 75,1–78,1), con 478 pacientes en riesgo, y 69,8% (IC 95% 67,8–71,8) a 10 años, con 97 pacientes en riesgo (log-rank, $p < 0,000$) (Figura 4.2.3).

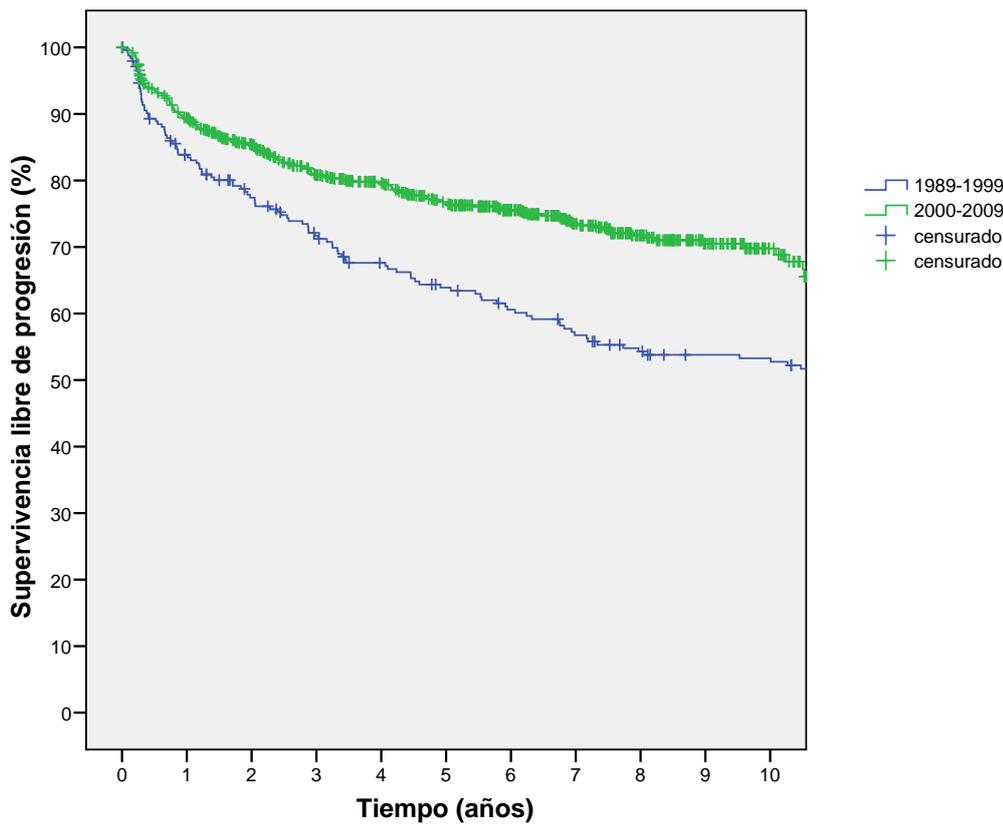
Figura 4.2.3. Supervivencia libre de progresión bioquímica para los pacientes tratados durante los periodos 1989-1999 y 2000-2009.

	Fracaso (%)	SLPB a 5 años (%)	SLPB a 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
1989-1999	46	63 \pm 3	52 \pm 3	136	101
2000-2009	25	76 \pm 1	69 \pm 2	478	97

SLPB, supervivencia libre de progresión bioquímica

Mediana de SLPB de 13,3 años, IC 95%; (7,6 – 19) para la 1ª década.

NS, no significativo $p > 0,05$.



p<0,000

4.2.4. Supervivencia libre de progresión bioquímica de las cohortes estratificada por diferentes variables clínico-patológicas.

Cuando se compara la SLPB de ambos grupos estratificando según diferentes variables clínico-patológicas no se detectan diferencias significativas en la SLPB a lo largo del tiempo para los diferentes grupos de riesgo de D´Amico (bajo, intermedio, alto) o para grupos categorizados según PSA (< ó >20 ng/ml) o estadio patológico pormenorizado (pT2, pT3) (Tabla 2). Ahora bien, sí se objetivan diferencias significativas en la SLPB entre pacientes intervenidos antes o después de 1.999 según el Gleason en el espécimen de prostatectomía (Gleason 2-6, p<0,000; Gleason 7, p=0,08; 8-10, p=0,03) y según el estado de los márgenes quirúrgicos (negativos, p=0,01; positivos, p<0,000) (Tabla 4.2.4).

Tabla 4.2.4 . Supervivencia libre de progresión bioquímica de las cohortes estratificada por diferentes variables clínico-patológicas.

	Grupo 1	Grupo 2	P ≤ ^a
	249 (22)	883 (78)	
<i>PSA categorizado (ng/ml)</i>			

<20 ng/ml	74,1 ± 3,5	78,7 ± 1,6	,7
>20 ng/ml	39,7 ± 6,2	50,3 ± 6,4	,5
Grupos de Riesgo (D'Amico)			
Bajo riesgo	86,5 ± 6,3	89 ± 2	,5
Riesgo intermedio	74,1 ± 4,2	74,7 ± 2,3	,4
Alto riesgo	41,2 ± 5,7	52,3 ± 4,3	,2
Estadio patológico			
pT2	80,8 ± 5,7	84 ± 1,5	,3
pT3	39,8 ± 7,6	43,2 ± 6	,6
Margen quirúrgico negativo			
Margen quirúrgico afectado	78,4 ± 3,4	85,8 ± 1,6	,01
	36,5 ± 5,4	59,3 ± 3	,000
Afectación ganglionar			
	59,9 ± 11,1	60,3 ± 10,3	,7
Gleason patológico			
2-6	73,4 ± 3,7	88,4 ± 1,6	,000
7	61,8 ± 6,8	72,7 ± 3,2	,08
8-10	28,2 ± 7,8	52 ± 4	,03

^a p < 0,05

Datos presentados como media ± DE o número (%) de 249 pacientes en grupo 1.

Datos presentados como media ± DE o número (%) de 883 pacientes en grupo 2.

Se han presentado los datos de supervivencia libre de progresión a 5 años.

Supervivencia libre de progresión de ambas cohortes en pacientes con márgenes afectados.

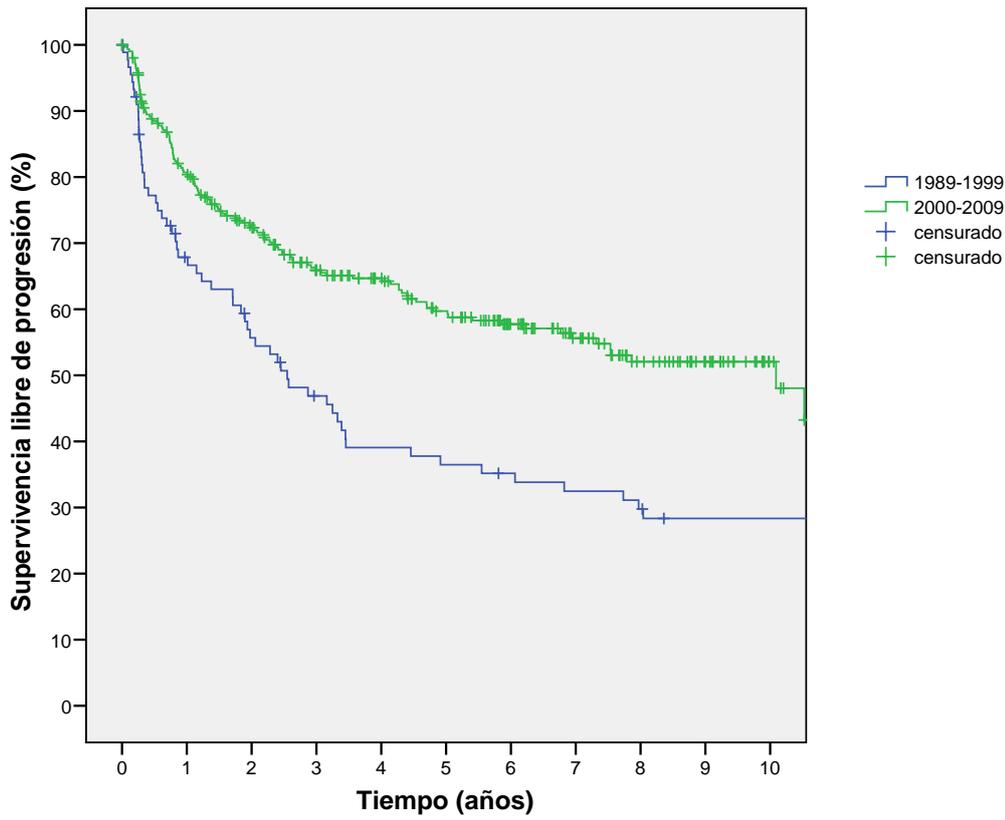
	Fracaso (%)	SLPB a 5 años (%)	SLPB a 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
1989-1999	67	36 ± 5	28 ± 5	28	20
2000-2009	41	59 ± 3	52 ± 3	126	53

SLPB, supervivencia libre de progresión bioquímica.

Mediana de SLPB de 2,5 años, IC 95%; (1,3 – 3,7) para la 1ª década.

Mediana de SLPB de 10,1 años, IC 95%; (7,2 – 12,9) para la 2ª década.

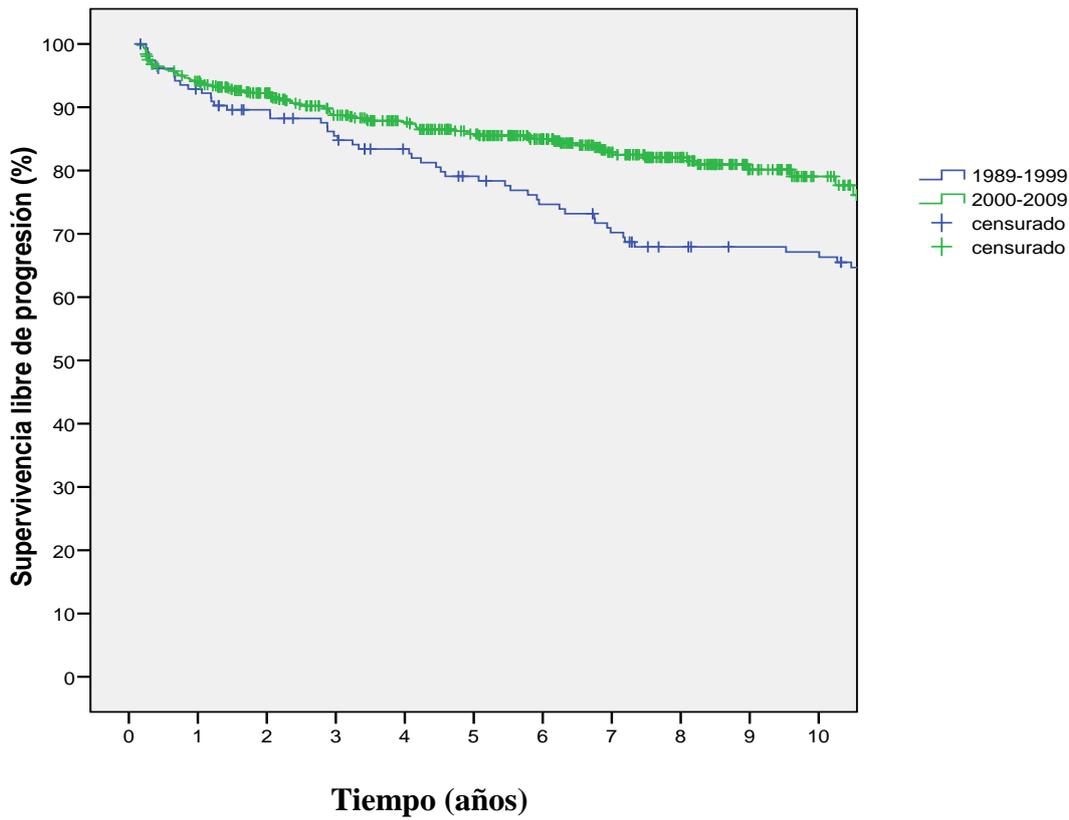
NS, no significativo p > 0,05.



$p < 0,000$

Supervivencia libre de progresión de ambas cohortes en pacientes con márgenes libres.

	Fracaso (%)	SLPB a 5 años (%)	SLPB a 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
1989-1999	34	79 ± 3	66 ± 4	110	82
2000-2009	16	85 ± 1	79 ± 2	351	73



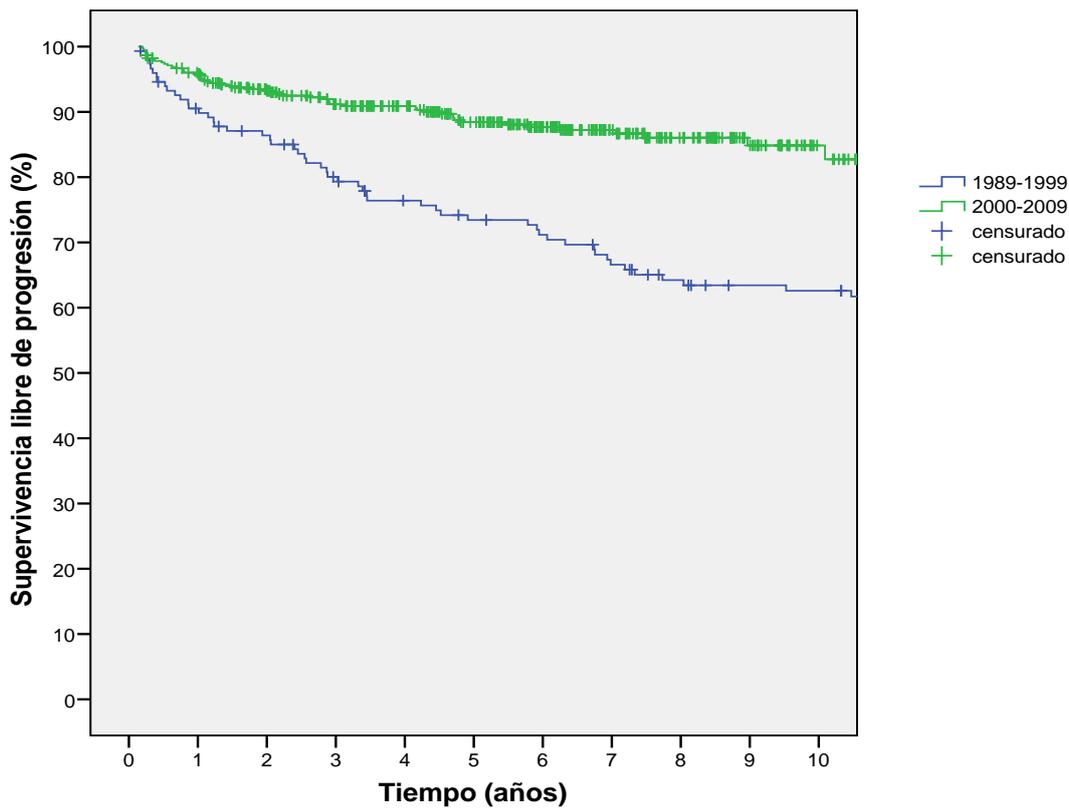
p=0,011

Supervivencia libre de progresión de ambas cohortes en pacientes con gleason patológico 2-6.

	Fracaso (%)	SLPB a 5 años (%)	SLPB a 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
1989-1999	37	73 ± 3	62 ± 4	98	74
2000-2009	11	88 ± 1	84 ± 2	275	72

SLPB, supervivencia libre de progresión bioquímica.

NS, no significativo p > 0,05.



$p < 0,000$

Supervivencia libre de progresión de ambas cohortes en pacientes con gleason patológico 7.

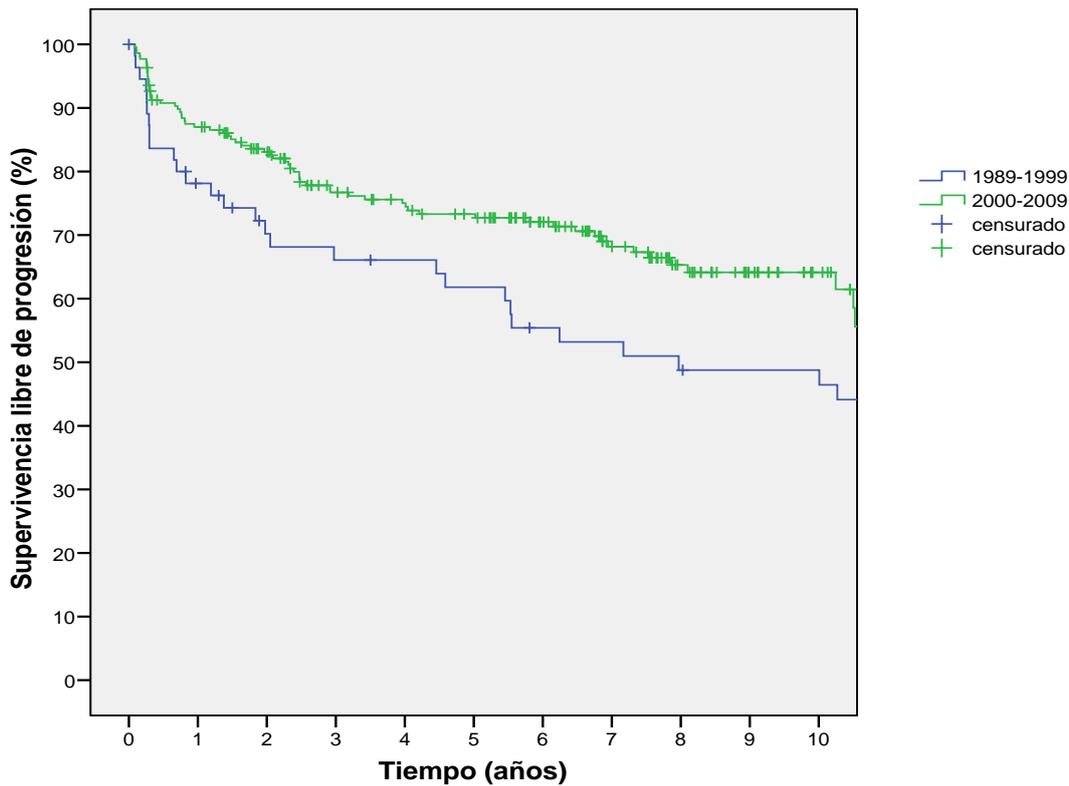
	Progresión (%)	SLPB a 5 años (%)	SLPB a 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
1989-1999	51	61 ± 6	46 ± 7	29	20
2000-2009	32	72 ± 3	64 ± 3	123	55

Mediana de SLPB de 7,9 años, (IC 95%; 2,1 – 13,8) para la 1ª década.

Mediana de SLPB de 11,9 años, (IC 95%; 10,2 – 13,6) para la 2ª década.

SLPB, supervivencia libre de progresión bioquímica.

NS, no significativo $p > 0,05$.



p=0,08

Supervivencia libre de progresión de ambas cohortes en pacientes con gleason patológico 8-10.

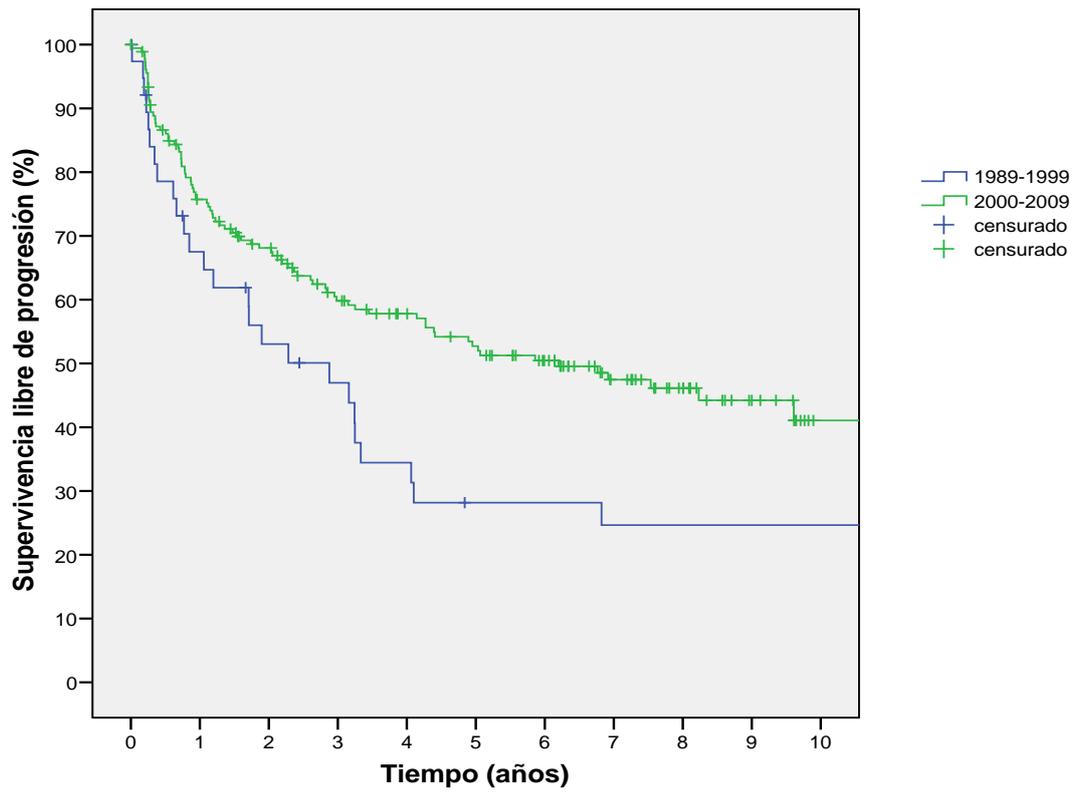
	Progresión (%)	SLPB a 5 años (%)	SLPB a 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
1989-1999	71	28 ± 7	24 ± 7	9	7
2000-2009	48	52 ± 4	41 ± 5	71	13

Mediana de SLPB de 2,8 años, (IC 95%; 0,9 – 4,8) para la 1ª década.

Mediana de SLPB de 6,1 años, (IC 95%; 3,4 – 8,9) para la 2ª década.

SLPB, supervivencia libre de progresión bioquímica.

NS, no significativo p >0,05.



p=0,03

4.3. Factores clínicos influyentes en la SLPB.

4.3.1. Variables clínicas influyentes en la SLPB.

Tabla 4.3.1. Estudio univariado y multivariado. Regresión de Cox. Factores clínicos influyentes en la supervivencia libre de progresión bioquímica.

	Univariado			Multivariado		
	HR	HR, IC 95%	$P \leq^a$	HR	HR, IC 95%	$P \leq^a$
<i>PSA inicial (ng/ml)</i>	1,04	1,032 – 1,045	,000	1,03	1,02 - 1,04	,000
<i>PSA (ng/ml) <10</i>	1			1		
<i>10-20</i>	2,1	1,6 – 2,7	,000	1,9	1,4 – 2,5	,000
<i>>20</i>	4	3 – 5,4	,000	3,1	2,2 – 4,2	,000
<i>T2 vs T1</i>	1,9	1,5 – 2,3	,000	1,6	1,3 – 2,1	,000
<i>Biopsia unilateral vs bilateral</i>	1,6	1,2 – 2,1	,001			NS
<i>Gleason clínico 2-6</i>	1			1		
<i>7</i>	2	1,5 – 2,6	,000	1,8	1,4 – 2,4	,000
<i>8-10</i>	3	2,3 – 4	,000	2,5	1,8 – 3,4	,000
<i>RNM (T2)</i>	1			1		
<i>T3a</i>	2,3	1,5 – 3,5	,000	1,9	1,2 – 2,9	,002
<i>T3b</i>	4,5	2,9 – 7	,000	3,9	2,5 – 6,1	,000

^ap < 0,05.

HR = Hazard ratio.

NS = No Significativo.

RNM = Resonancia Nuclear Magnética (se ha realizado en 564 pacientes).

N = Se han excluido 4 pacientes pT4 y 50 N(+). (N=1.078).

4.4. Valor pronóstico de los hallazgos de la biopsia.

El objetivo de este trabajo es analizar el valor pronóstico real que tienen los hallazgos de la biopsia de próstata y diseñar grupos de riesgo en relación con la Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica (SLPB) a partir de las variables influyentes.

Se recogen las variables; N° Cilindros afectados, % Cilindros afectados, % Tejido afectado, N° Lóbulos afectados, Invasión linfática, Invasión perineural, Gleason clínico y Patrón Gleason 7, a partir de 1.132 pacientes con carcinoma de próstata T1-T2 biopsiados entre 1.989-2.009 y tratados posteriormente mediante prostatectomía radical.

4.4.1. Estudio descriptivo de los hallazgos de la biopsia.

Tabla decriptiva de los hallazgos clínicos de la biopsia.		
	N	Media ±DE
N° Cilindros Afectados	418	2,9 ± 2,2
% Cilindros Afectados	799	30,7 ± 22,9
% Tejido Afectados	405	28,6 ± 25,7
N (%)		
Biopsia uni-bilateral		
<i>Un lado</i>		582 (44,4)
<i>Dos lados</i>		388 (29,6)
<i>Total</i>		970 (74)
Invasión Linfática		
<i>No</i>		191 (14,6)
<i>Sí</i>		4 (0,3)
<i>Total</i>		195 (14,9)
Invasión perineural		
<i>No</i>		179 (13,7)
<i>Sí</i>		24 (1,8)
<i>Total</i>		203 (15,5)
Gleason Clínico 7-10		
<i>2-6</i>		739 (56,4)
<i>7-10</i>		310 (23,7)
<i>Total</i>		1049 (80,1)
Patrón 7		
<i>3+4</i>		138 (10,5)
<i>4+3</i>		37 (2,8)

<i>Total</i>	175 (13,4)
Gleason Clínico 8-10	
2-7	920 (70,2)
8-10	129 (9,8)
<i>Total</i>	1049 (80,1)

4.4.2. Hallazgos de la biopsia relacionados con SLPB. Estudio univariado y multivariado.

En el estudio univariado son influyentes: N° cilindros afectados (HR: 1,2; IC95% 1,1-1,3 p<0,000), % Cilindros afectados (HR: 1,02; IC95% 1,01-1,03 p<0,000), % Tejido afectado (HR: 1,02; IC95% 1,01-1,03 p<0,000), Biopsia(+) bilateral (HR: 1,6; IC95% 1,2-2,1 p<0,001), Invasión linfática (HR: 6,2; IC95% 1,8-21,7 p<0,004) y Gleason clínico 7-10 (HR: 2,4; IC95% 1,9-3 p<0,000).

En el multivariado son influyentes: Biopsia(+) bilateral (HR: 1,4; IC95% 1,1-1,8 p<0,01) y Gleason clínico 7-10 (HR: 2,3; IC95% 1,7-3,1 p<0,000).

Tabla 4.4.2. Análisis univariado y multivariado de los hallazgos de la biopsia influyentes en la SLPB.

	Univariado			Multivariado		
	HR	HR, IC 95%	$P \leq^a$	HR	HR, IC 95%	$P \leq^a$
<i>N° Cilindros afectados</i>	1,2	1,1 – 1,3	,000			NS
<i>(%) Cilindros afectados</i>	1,02	1,01 – 1,03	,000			NS
<i>(%) Tejido afectado</i>	1,02	1,01 – 1,03	,000			NS
<i>Biopsia unilateral vs bilateral</i>	1,6	1,2 – 2,1	,001	1,4	1,1 – 1,8	,01
<i>Invasión Linfática</i>	6,2	1,8 – 21,7	,004			NS
<i>Invasión Perineural</i>	1,6	0,6 – 4,4	,4			NS
<i>Gleason clínico 7 - 10</i>	2,4	1,9 – 3	,000	2,3	1,7 – 3,1	,000
<i>Gleason (4+3) vs (3+4)</i>	1,6	0,8 - 3	,1			NS
<i>Gleason clínico 8 - 10</i>	2,5	1,9 – 3,3	,000			NS

^a $p < 0,05$

NS = No Significativo, $p > 0,05$.

HR = Hazard Ratio.

4.4.3. Supervivencia libre de progresión según hallazgos de la biopsia influyentes. Gleason clínico 7-10.

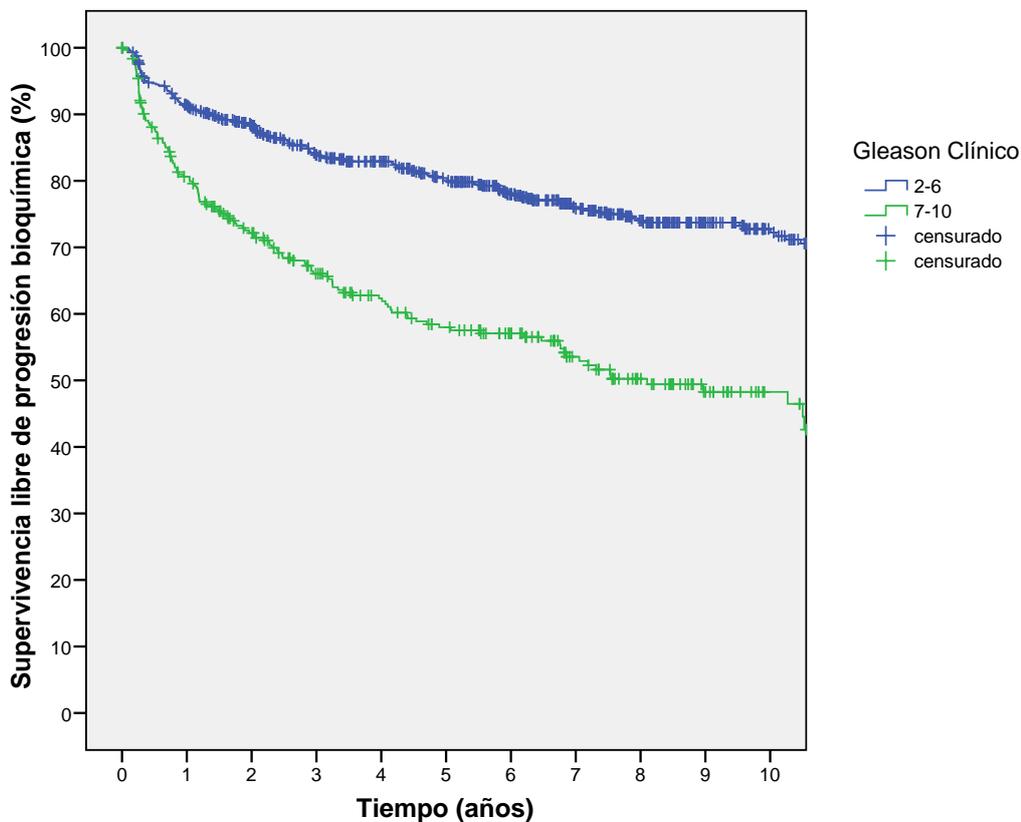
La SLPB es a 5 y 10 años de 80 ± 1 y 72 ± 2 para Gleason 2-6, y 58 ± 3 y 48 ± 3 para Gleason 7-10, ($p < 0,000$). *Figura 4.4.3.*

Figura 4.4.3. Supervivencia libre de progresión bioquímica Gleason Clínico 2-6 vs Gleason Clínico 7-10.

	SLPB (%)	SLPB 5 años (%)	SLPB 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
2-6	76	80 ± 1	72 ± 2	431	136
7-10	54	58 ± 3	48 ± 3	129	42

SLPB; supervivencia libre de progresión bioquímica.

Mediana de SLPB en Gleason Clínico 7-10 de 8,1 años, IC 95% (5,8 – 10,3).



$p < 0,000$

4.4.4. Supervivencia libre de progresión según hallazgos de la biopsia influyentes. Biopsia bilateral (+).

La SLPB es a 5 y 10 años de 81 ± 1 y 70 ± 3 para el grupo con Biopsia(+) unilateral, y 68 ± 2 y 62 ± 3 para el grupo con Biopsia(+) bilateral, ($p < 0,000$). *Figura 4.4.4.*

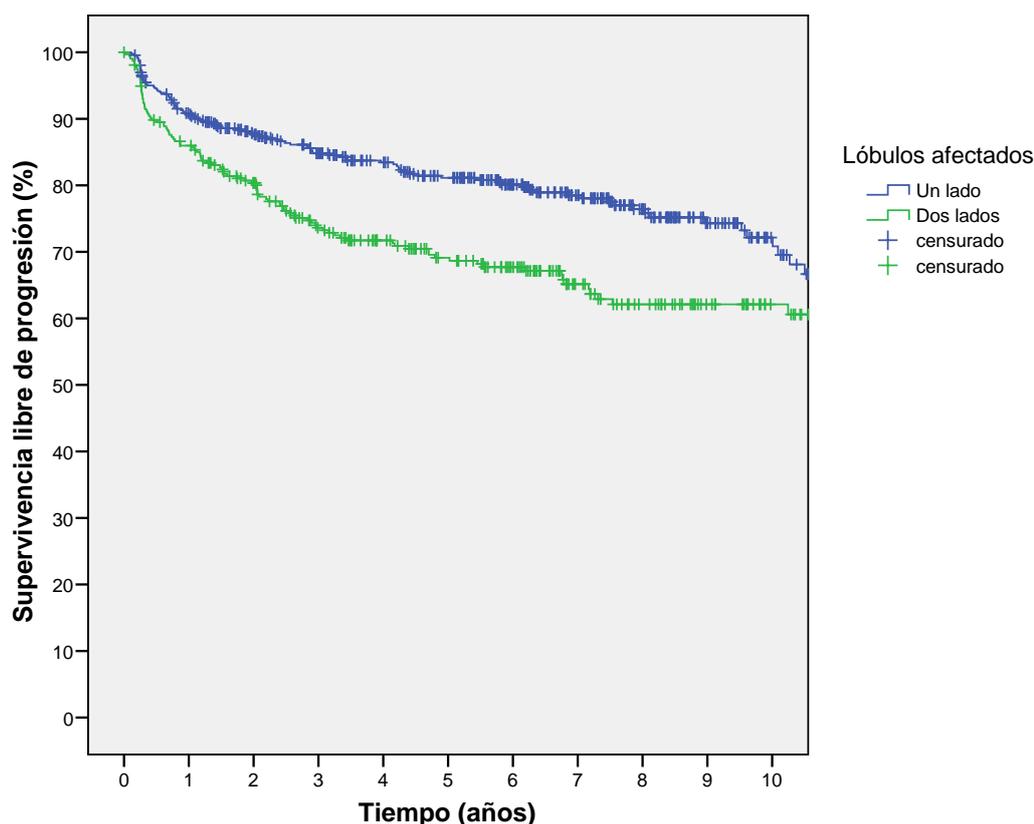
Figura 4.4.4. Supervivencia libre de progresión bioquímica en biopsia unilateral vs bilateral.

	SLPB (%)	SLPB 5 años (%)	SLPB 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
<i>Unilateral</i>	77	81 ± 1	70 ± 3	268	54
<i>Bilateral</i>	66	68 ± 2	62 ± 3	151	42

SLPB; supervivencia libre de progresión bioquímica.

Mediana de SLPB en afectación unilateral de 16 años, IC 95% (12,2 – 19,7).

Mediana de SLPB en afectación bilateral de 14,7 años, IC 95% (9 – 20,4).



$p < 0,000$

4.4.5. Modelo de riesgo de Supervivencia libre de progresión según hallazgos de la biopsia influyentes.

Modelo de riesgo SLPB: Con modelos de Cox el mejor modelo de riesgo se deriva de utilizar las variables de influencia independiente. Cada variable presente es 1 punto. Se forman tres grupos:

Grupo 1 (0 variables presentes) (HR; 1): Biopsia(+) unilateral y Gleason 2-6, (45,3%). SLPB 84 ± 2 y 74 ± 3 (5-10 años).

Grupo 2 (1 variable presente) (HR; 1,6): Biopsia(+) bilateral o Gleason 7-10, (39,7%). SLPB 74 ± 2 y 68 ± 3 (5-10 años).

Grupo 3 (2 variables presentes) (HR; 3,4): Biopsia(+) bilateral y Gleason 7-10, (15%). SLPB 55 ± 4 y 42 ± 5 (5-10 años).

Figura 4.4.5. Modelo de riesgo Supervivencia libre de progresión bioquímica.

	SLPB (%)	SLPB 5 años (%)	SLPB 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
Grupo 1	81	84 ± 2	74 ± 3	208	41
Grupo 2	71	74 ± 2	68 ± 3	151	47
Grupo 3	53	55 ± 4	42 ± 5	48	4

NS; no significativo, $p > 0,05$.

SLPB; supervivencia libre de progresión bioquímica.

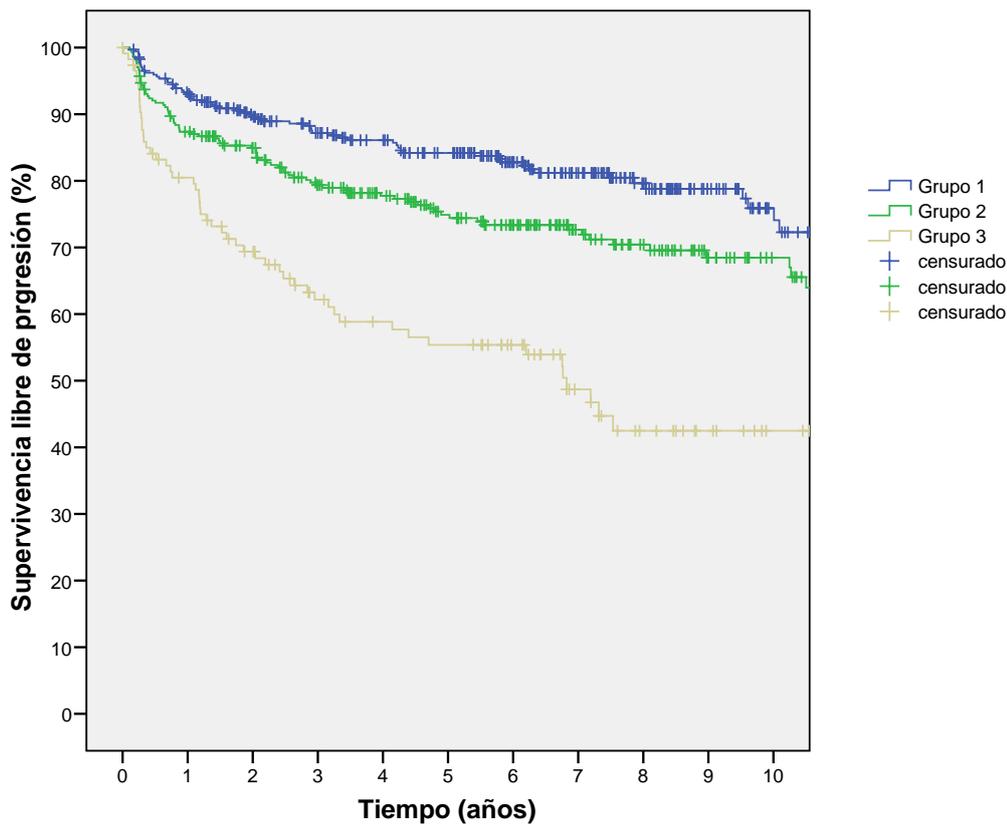
Mediana de SLPB en Grupo 2 de 14,7 años, IC 95% (11,9 – 17,4).

Mediana de SLPB en Grupo 3 de 6,8 años, IC 95% (4,2 – 9,4).

Variables influyentes; Gleason Clínico 7-10, Afectación bilateral en biopsia.

Grupo 1, 349 (45,3%); Grupo 2, 306 (39,7%); Grupo 3, 116 (15%).

N= 771 (58,9%).



Kaplan Meier. Análisis por parejas sobre los estratos.

		Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Grupo 1			8,089	,004	47,052	,000
	Grupo 2	8,089	,004			18,968	,000
	Grupo 3	47,052	,000	18,968	,000		

De manera que entre los hallazgos de la biopsia, el Gleason clínico 7-10 y la Biopsia(+) bilateral tienen influencia independiente en la SLPB y se puede diseñar un modelo de riesgo que explica significativamente mejor la SLPB que cualquiera de las variables analizadas individualmente.

No obstante, en nuestra serie, los grupos de D'Amico y el estadiaje por resonancia son variables clínicas que explican significativamente mejor la SLPB que el modelo basado únicamente en los hallazgos de la biopsia (estudio multivariado modelo de Cox, véase tabla 4.3.1) de manera que los hallazgos aportados por la biopsia son influyentes únicamente en el estudio univariado. Es decir, cuando a los hallazgos de la biopsia se le añaden los datos clínicos

del PSA (ng/ml) y estadiaje clínico de acuerdo con los criterios TNM, se mejora significativamente la capacidad de predicción de la SLPB.

4.5. Optimización de los grupos de riesgo de D'Amico añadiendo la información de la resonancia nuclear magnética.

La resonancia nuclear magnética (RNM) es el método de imagen que aporta más información en la estadificación del tumor. Es razonable pensar que si a los datos clínicos de la clasificación de D'Amico se añaden los aportados por la RNM la previsión pronóstica podría mejorar.

El objetivo de nuestro trabajo es, con un grupo significativo de pacientes y seguimiento, analizar si la clasificación de D'Amico se puede optimizar con los datos clínicos aportados por la RNM.

Analizamos retrospectivamente una serie de 1.132 pacientes con cáncer de próstata estadio T1-T2 de acuerdo con los criterios TNM y tratados mediante prostatectomía radical en nuestro centro entre Enero de 1.989 y Diciembre de 2.009.

Se incluyen para el estudio los 564 pacientes operados entre Julio de 2.000 - Diciembre de 2.009 a los que se les realizó RNM de pelviana preoperatoria para estadificación clínica, transcurriendo un mínimo de 4 semanas con respecto a la biopsia prostática para minimizar su efecto hemorrágico e inflamatorio.

Todas las RNM se realizaron con el aparato Siemens Magnetom® Aera or Symphony 1.5 T (Siemens AG, Germany) y fueron informadas por dos radiólogos expertos y dedicados a patología urológica. El estadiaje clínico con RNM (siguiendo criterios radiológicos) calificó como T2: la RNM sin afectación extracapsular; T3a: afectación extracapsular; y T3b: sugestiva de afectación de vesículas seminales.

Realizamos un análisis retrospectivo de la cohorte de 564 pacientes en la que estudiamos las variables clínicas influyentes en la SLPB (PSA $\geq 0,4$ ng/ml).

4.5.1. Variables clínicas influyentes en la SLPB del grupo estadificado con RNM.

El estadiaje por resonancia magnética (T3a vs T2, y, T3b vs T2) y los grupos de riesgo de D'Amico son las dos variables clínicas con valor pronóstico independiente sobre la SLPB.

Tabla 4.5.1.

Tabla 4.5.1. Estudio univariado y multivariado. Regresión de Cox. Factores clínicos influyentes en la supervivencia libre de progresión bioquímica.

	Univariado			Multivariado		
	HR	HR, IC 95%	$P \leq^a$	HR	HR, IC 95%	$P \leq^a$
<i>PSA inicial (ng/ml)</i>	1,04	1,03 – 1,05	,000			NS
<i>PSA (10 ng/ml)</i>	1					
<i>10-20 ng/ml</i>	2	1,4 – 3,1	,000			NS
<i>>20 ng/ml</i>	4,3	2,6 – 7,1	,000			NS
<i>Gleason clínico 2 - 6</i>	1					
7	1,7	1,2 – 2,7	,005			NS
8 - 10	2,9	1,5 – 4,5	,000			NS
<i>T2 vs T1</i>	1,6	1,1 – 2,2	,006			NS
<i>Biopsia bilateral</i>	1,4	0,9 – 2	,07			NS
<i>D'Amico riesgo (Bajo)</i>	1			1		
<i>Intermedio</i>	2,1	1,3 – 3,5	,002	2	1,2 – 3,3	,006
<i>Alto</i>	4,8	2,9 – 8,1	,000	4,1	2,4 – 6,8	,000
<i>RNM (T2)</i>	1			1		
<i>T3a</i>	2,3	1,5 – 3,5	,000	1,9	1,2 – 2,9	,002
<i>T3b</i>	4,5	2,9 – 7	,000	3,9	2,5 – 6,1	,000

^a $p < 0,05$.

HR = Hazard Ratio.

NS = No Significativo.

RNM = Resonancia Nuclear Magnética.

N = 564 pacientes con RNM.

4.5.2. Supervivencia libre de progresión según el modelo D'Amico clásico.

La mediana de seguimiento de todo el grupo es de 6 años (0,2-10,9). Mediana de edad 63 años (41-73). Mediana de PSA 7,6 ng/ml (2,1-36). En la clasificación de D'Amico; 199 (35,2%) son de bajo riesgo, 262 (46,4%) de riesgo intermedio y 103 (18,4%) de alto riesgo.

Cuando estudiamos la supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB) según la clasificación pronóstica de D'Amico, todos los grupos tienen diferencias significativas entre sí.

Figura 4.5.2. Supervivencia libre de progresión bioquímica (Grupos de riesgo de D'Amico).

	Fracaso (%)	SLPB a 5 años (%)	SLPB a 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
Damico 1	11,7	89 ± 2	86 ± 2	80	2
Damico 2	27,8	72 ± 2	67 ± 3	132	43
Damico 3	51,9	49 ± 5	42 ± 5	40	23

SLPB, supervivencia libre de progresión bioquímica.

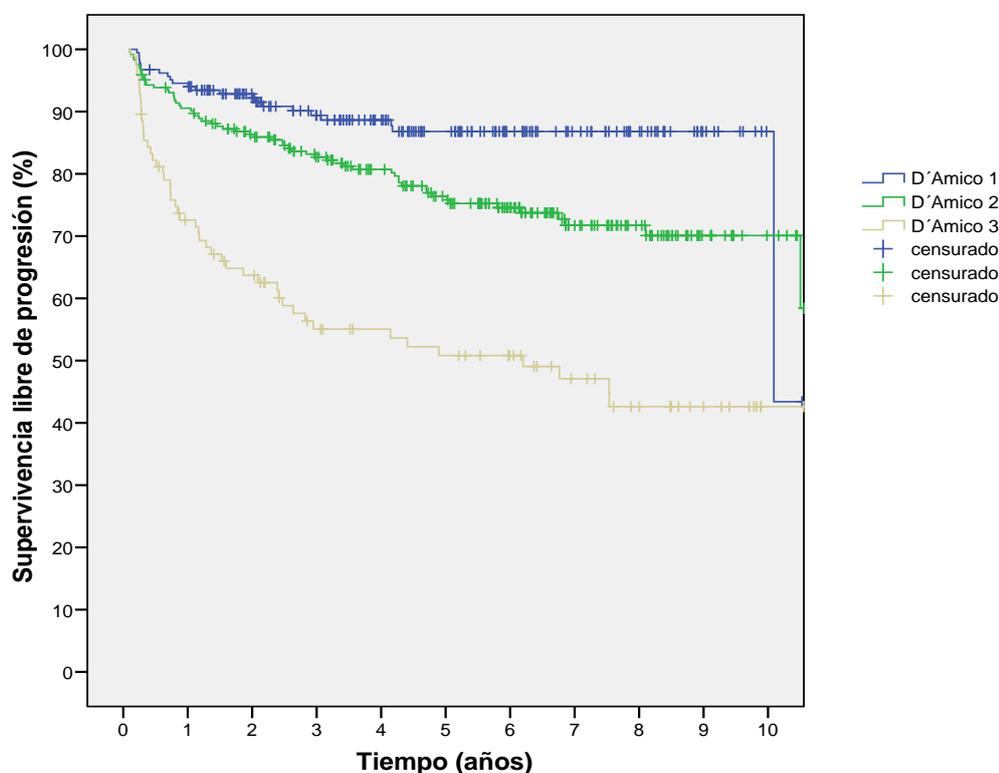
Mediana de SLPB en pacientes D'Amico alto riesgo; 4,89 años, IC 95% (0,4 – 9,3).

D'Amico 1: Grupo D'Amico de bajo riesgo, 33,8% de pacientes.

D'Amico 2: Grupo D'Amico de riesgo intermedio, 46,2% de pacientes.

D'Amico 3: Grupo D'Amico de alto riesgo, 20% de pacientes.

N= 564 pacientes.



Kaplan Meier. Análisis por parejas sobre los estratos.

	DAMICO	1. Bajo		2. Intermedio		3. Alto	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1. Bajo			7,284	,007	47,472	,000
	2. Intermedio	7,284	,007			24,543	,000
	3. Alto	47,472	,000	24,543	,000		

4.5.3. Supervivencia libre de progresión según los hallazgos de la RNM.

En la estadificación clínica con RNM; 424 (75,2%) pacientes son T2, 92 (16,3%) T3a y 48 (8,5%) T3b.. Cuando estudiamos la supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB) según la estadificación con RNM (T2, T3a y T3b), en todos los casos existen diferencias significativas.

Figura 4.5.3. Supervivencia libre de progresión bioquímica (Estadíaje con RNM).

	Fracaso (%)	SLPB a 5 años (%)	SLPB a 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
T2	19,7	80 ± 2	74 ± 2	210	70
T3a	38,6	63 ± 5	56 ± 6	41	16
T3b	62,3	33 ± 7	29 ± 7	12	7

SLPB; supervivencia libre de progresión bioquímica.

RNM; resonancia magnética nuclear.

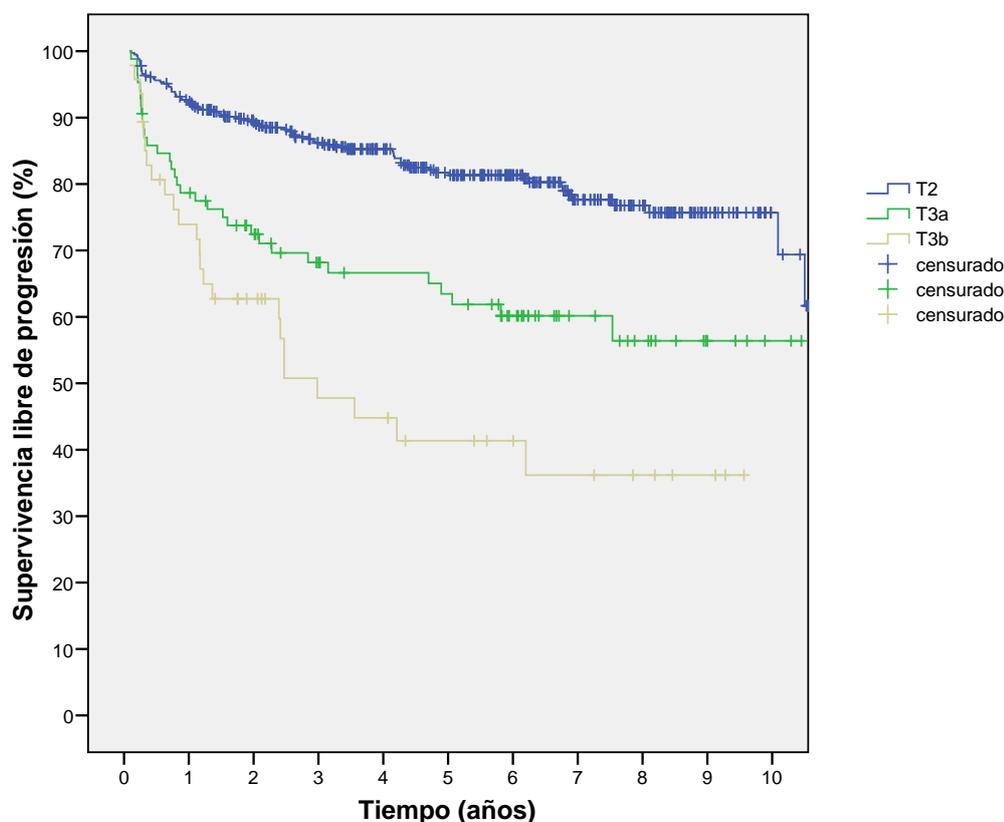
Mediana de SLPB en pacientes estadíados por RNM T3b; 2,4 años, IC 95% (1 – 3,8).

T2: 75,5% de pacientes.

T3a: 16% de pacientes.

T3b: 8,5% de pacientes.

N = 564 pacientes.



Kaplan meier. Análisis por parejas sobre los estratos.

	Estadistado por Resonancia	T2		T3a		T3b	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	T2			17,256	,000	44,786	,000
	T3a	17,256	,000			3,932	,047
	T3b	44,786	,000	3,932	,047		

4.5.4. Supervivencia libre de progresión según el modelo de D'Amico clásico optimizado por los hallazgos de la RNM.

A partir de las variables clínicas de influencia independiente (estadificación con RNM y clasificación de D'Amico) en la SLPB, diseñamos un modelo de riesgo de progresión con nuevos grupos de riesgo. El nuevo modelo utiliza la información conjunta de las dos variables, en él, estudiamos (modelo de Cox) todas las variantes. El mejor modelo para valorar el riesgo de SLPB, asigna un punto si RNM es T2 o si se pertenece al grupo de bajo riesgo de D'Amico. Dos puntos si RNM es T3a o D'Amico riesgo intermedio. Tres puntos si RNM es T3b o D'Amico alto riesgo. De esta forma, cada paciente tiene un marcador que oscila entre 2-6 puntos. La marcación individual de cada paciente divide a los pacientes en tres grupos heterogéneos con supervivencias significativamente diferentes en todos los casos. *Figura 4.5.3.*

Grupo bajo riesgo: (2-3 puntos, HR: 1). Formado por 382 (67,7%) de pacientes. SLPB de $86 \pm 2\%$ y $79 \pm 2\%$, a 5 y 10 años.

Grupo riesgo intermedio: (4 puntos, HR: 3; IC 95% 1,7-5, $p=0,000$). Formado por 139 (24,6%) pacientes. SLPB de $60 \pm 4\%$ y $54 \pm 5\%$, a 5 y 10 años.

Grupo alto riesgo: (5-6 puntos, HR: 9,3; IC 95% 4,2-20,5, $p=0,000$). Formado por 43 (7,7%) pacientes. SLPB de $29 \pm 8\%$ y $19 \pm 7\%$, a 5 y 10 años. Mediana de SLPB, 1,5 años.

Se compara la capacidad predictiva de los dos modelos (el clásico y el optimizado) por medio de una regresión de Cox (estudio multivariado, Bootstrapping).

Cuando enfrentamos los dos modelos entre ellos, se pone en evidencia que el nuevo modelo optimizado con RNM predice significativamente mejor la SLPB (HR: 2,6; IC 95% 1,8-3,9, $p=0,000$) que el modelo D'Amico clásico (HR: 1,1; IC 95% 0,7-1,6, $p=0,6$).

Figura 4.5.4. Optimización de los grupos de riesgo de D'Amico añadiendo la información de la RNM. Estudio de la Supervivencia libre de progresión bioquímica. (Nuevo modelo; Grupos de Riesgo D'AmicoRNM).

	Fracaso (%)	SLPB a 5 años (%)	SLPB a 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
1. Bajo Riesgo	16,2	86 ± 2	79 ± 2	184	10
2. Riesgo Intermedio	42,1	60 ± 4	54 ± 5	58	28
3. Alto Riesgo	76,3	29 ± 8	19 ± 7	9	5

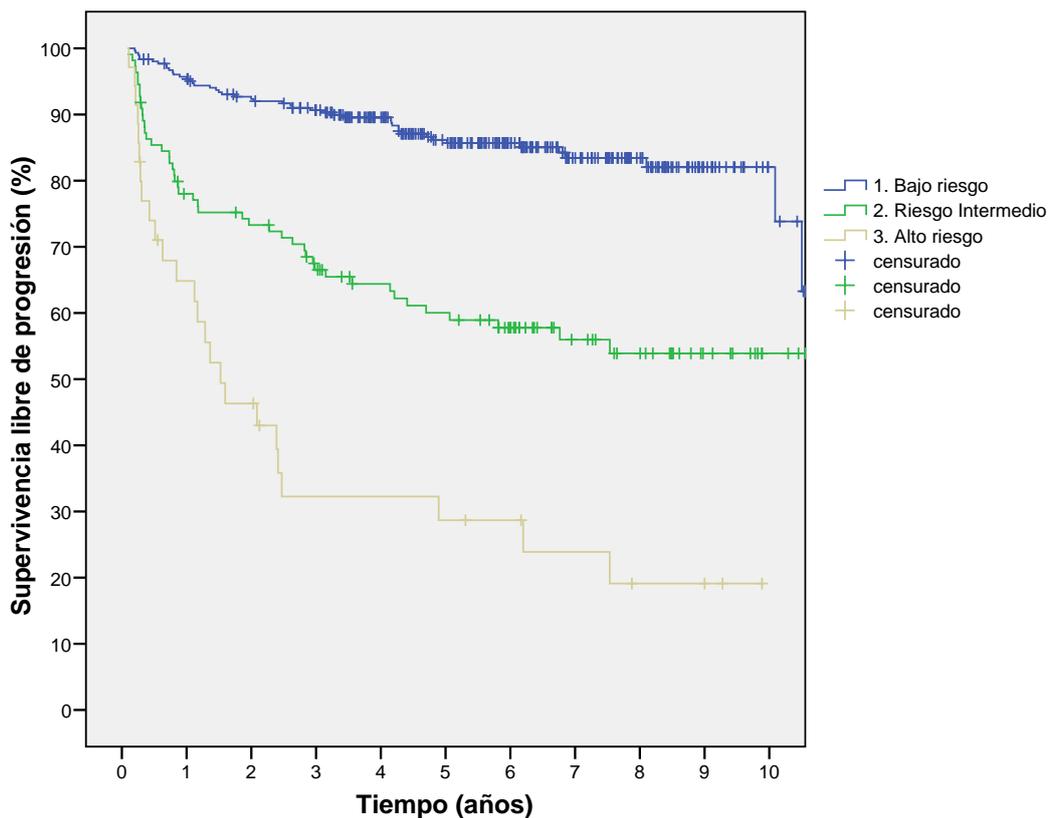
SLPB, supervivencia libre de progresión bioquímica.

Mediana de SLPB en pacientes de alto riesgo; 1,5 años , IC 95% (0,6 – 1,6).

1: Grupo D'AmicoRNM de bajo riesgo, 67,7% de pacientes.

2: Grupo D'AmicoRNM de riesgo intermedio, 24,6% de pacientes.

3: Grupo D'AmicoRNM de alto riesgo, 7,7% de pacientes.



Kaplan-Meier. Análisis por parejas sobre los estratos.

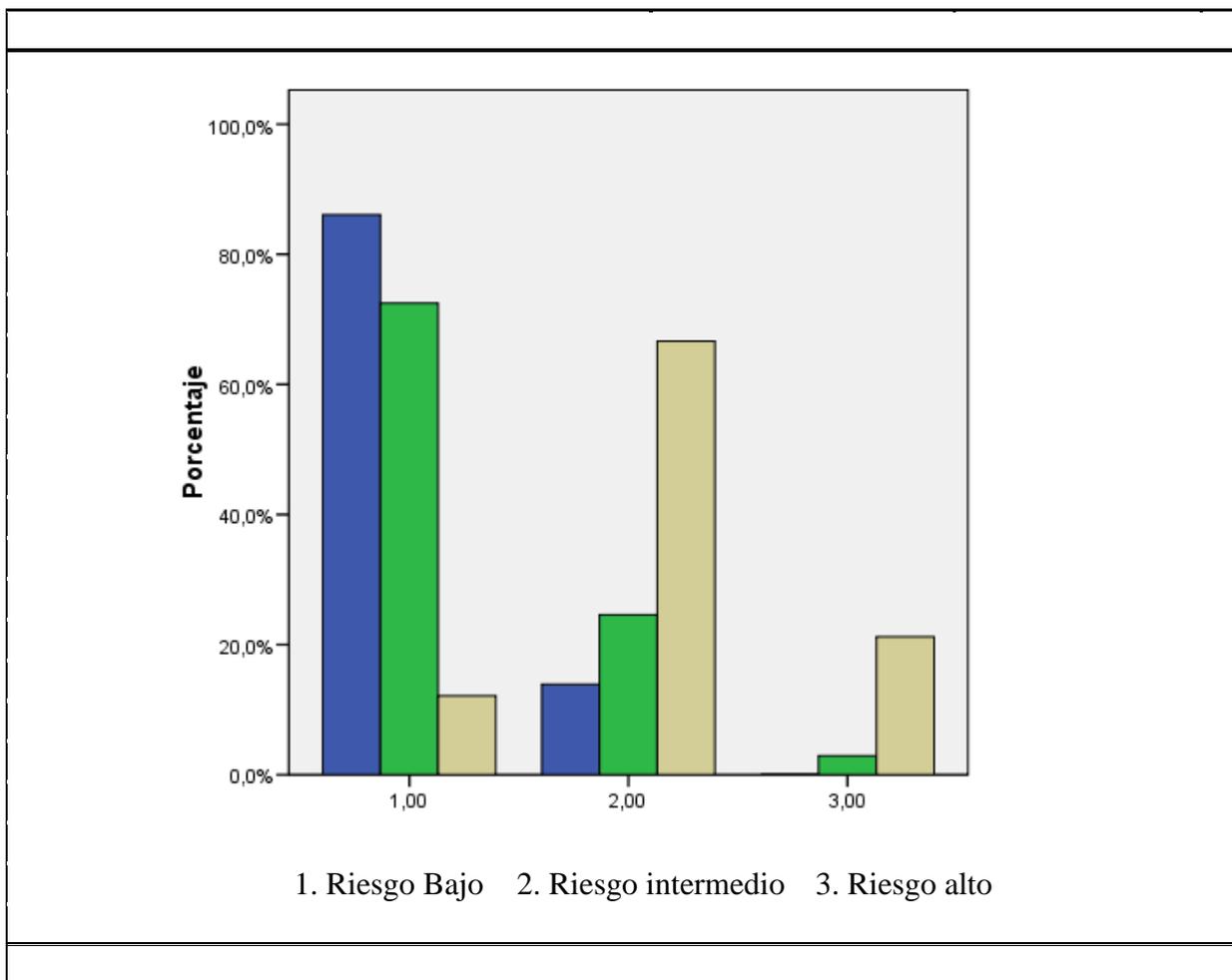
Modelo D'AmicoRNM	1. Bajo riesgo		2. Riesgo intermedio		3. Alto riesgo	
	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.

Log Rank (Mantel-Cox)	1. Bajo riesgo			37,295	,000	109,620	,000
	2. Riesgo intermedio	37,295	,000			14,112	,000
	3. Alto riesgo	109,620	,000	14,112	,000		

4.5.5. Consecuencias prácticas del nuevo modelo.

El modelo diseñado comparado con D´Amico clásico supone una distribución de los pacientes en los grupos significativamente diferente, ($p < 0.001$). Además esta distribución es más optimista que la distribución del modelo D´Amico clásico, ya que, el 72% de los pacientes de riesgo intermedio en D´Amico clásico son de bajo riesgo en nuestro modelo y el 66% de riesgo alto en D´Amico clásico pasan a intermedio en nuestro modelo. *Figura 4.5.5.*

Figura 4.5.5. Consecuencias prácticas del nuevo modelo. Fenómeno de migración de los grupos de riesgo con trascendencia pronóstica significativa en la supervivencia.



N = 564 pacientes con RNM.

1; D'Amico optimizado por RNM de riesgo bajo.

2; D'Amico optimizado por RNM de riesgo intermedio.

3; D'Amico optimizado por RNM de riesgo alto.

En azul se muestran los pacientes que son de bajo riesgo en D'Amico clásico.

En verde se muestran los pacientes que son de riesgo intermedio en D'Amico clásico.

En amarillo se muestran los pacientes que son de alto riesgo en D'Amico clásico.

Las consecuencias prácticas de este fenómeno de migración de los grupos de riesgo con trascendencia pronóstica en la supervivencia, fenómeno de Will Rogers, es que el nuevo modelo mejora significativamente la capacidad de predicción de la supervivencia libre de progresión.

De manera que el 72% que pasa al grupo de bajo riesgo tiene una SLPB significativamente mejor que los que se quedan, $87\% \pm 2\%$ vs $42\% \pm 6\%$, respectivamente. Y el 66% de riesgo alto en D'Amico que pasa a intermedio en nuestro modelo tiene una significativa mejor SLPB que los que se quedan, $52\% \pm 6\%$ vs $27\% \pm 11\%$. Estos fenómenos de migración hacen que los pacientes de alto riesgo sean peor en nuestro modelo, presentando una supervivencia a 5 años del 29% en comparación con el 50% de los alto riesgo en D'Amico clásico.

4.6. Factores patológicos influyentes en la SLPB.

4.6.1. Análisis univariado y multivariado de factores patológicos influyentes en la supervivencia libre de progresión bioquímica de todo el grupo.

	Univariado			Multivariado		
	HR	HR, IC 95%	$P \leq^a$	HR	HR, IC 95%	$P \leq^a$
<i>Margen patológico</i>	3,2	2,6 – 4	,000	1,9	1,5 – 2,5	,000
<i>PT2</i>	1			1		
<i>PT3a</i>	2,5	2 – 3,3	,000	1,5	1,1 - 2	,006
<i>PT3b</i>	5	3,8 – 6,5	,000	2,7	1,9 – 3,6	,000
<i>Ki-67</i>	1,02	1,003 – 1,03	,02			NS
<i>Gleason patológico 2-6</i>	1			1		
7	2,2	1,7 – 2,9	,000	1,7	1,3 – 2,3	,000
8-10	4,1	3,2 – 5,4	,000	2,8	2,1 – 3,7	,000

^a $p < 0,05$

NS = No Significativo, $p > 0,05$.

HR = Hazard Ratio.

Se han excluido 4 pacientes pT4 y 50 N(+). (N=1.078).

4.6.2. Análisis univariado y multivariado de factores clínico-patológicos influyentes en la supervivencia libre de progresión bioquímica de todo el grupo.

	Univariado			Multivariado		
	HR	HR, IC 95%	$P \leq^a$	HR	HR, IC 95%	$P \leq^a$
<i>PSA inicial (ng/ml)</i>	1,04	1,032 – 1,045	,000	1,02	1,01 - 1,03	,000
<i>PSA (ng/ml) <10</i>	1			1		

10-20	2,1	1,6 – 2,7	,000	1,5	1,1 – 1,9	,005
>20	4	3 – 5,4	,000	2,1	1,5 – 2,8	,000
T2 vs T1	1,9	1,5 – 2,3	,000	1,4	1,1 – 1,8	,002
Biopsia bilateral	1,6	1,2 – 2,1	,001			NS
Gleason clínico 2-6	1					
7	2	1,5 – 2,6	,000			NS
8-10	3	2,3 – 4	,000			NS
Margen patológico	3,2	2,6 – 4	,000	1,9	1,5 – 2,5	,000
PT2	1			1		
PT3a	2,5	2 – 3,3	,000	1,4	1,02 – 1,9	,03
PT3b	5	3,8 – 6,5	,000	2	1,4 – 2,8	,000
Ki-67	1,02	1,003 – 1,03	,02			NS
Gleason patológico 2-6	1			1		
7	2,2	1,7 – 2,9	,000	1,4	1,1 – 1,9	,02
8-10	4,1	3,2 – 5,4	,000	2,4	1,7 – 3,1	,000

^a p < 0,05

NS = No Significativo, p>0,05.

HR = Hazard Ratio.

Se han excluido 4 pacientes pT4 y 50 N(+). (N=1.078).

4.7. Afectación de vesícula seminal.

El objetivo del trabajo es analizar el impacto de la afectación de las vesículas seminales en el pronóstico de los pacientes sometidos a prostatectomía radical y diseñar un modelo de riesgo predictor de supervivencia libre de progresión.

Como objetivo secundario, analizamos la influencia del bloqueo androgénico (BA) adyuvante sobre la supervivencia en los pacientes pT3b.

En la primera parte del trabajo valoramos el impacto de la afectación de las vesículas seminales en el pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata localizado (T1-T2) sometidos a prostatectomía radical y diseñamos un modelo de riesgo predictor de supervivencia libre de progresión.

De los 1.132 pacientes, 127 (11,2%) son pT3b, 770 (68%) pT2, 231 (20,4%) pT3a y 4 (0,4%) pT4. Comparamos las características clínico-patológicas de los pT3b frente a los pT2 y pT3a. Los pT4 han sido excluidos de todos los estudios. Los pacientes pT2a, pT2b y pT2c son homogéneos desde el punto de vista pronóstico (SLPB y SE) por este motivo se reagruparon en uno mismo.

Para el análisis de la SLPB y SE se excluyen además los pT3bN+ y los que iniciaron tratamiento con BA adyuvante o radioterapia inmediata, permaneciendo finalmente 90 pT3b para el estudio de supervivencia.

El estudio incluye una valoración de la influencia de la afectación de la vesícula seminal en la SLPB y en la SE. Ambas supervivencias se comparan frente a la de los pT2 y pT3a. Posteriormente estudiamos el grupo de pacientes pT3b buscando los factores influyentes en la SLPB y SE y con ellos diseñamos un modelo pronóstico.

En la segunda parte del trabajo, valoramos la influencia del BA sobre la supervivencia. Para ello realizamos también un estudio comparativo de los 65 pT3b tratados con BA en régimen de rescate con los 22 tratados con BA adyuvante.

El bloqueo androgénico adyuvante se pautó inmediatamente tras la cirugía mientras que el de rescate tras evidenciar progresión bioquímica.

El criterio para la elección de un determinado tratamiento adyuvante o de rescate dependió de la decisión personal de cada médico responsable, en parte, condicionado por la presencia de márgenes o ganglios afectados.

La terapia de deprivación androgénica fue completa y se pautó mediante inyecciones trimestrales o semestrales durante un mínimo de 2 años.

El 29% de los tratados con BA en régimen de rescate y el 31% de los tratados de manera adyuvante, reciben radioterapia concomitante. En el *capítulo 4.13* se especifica la forma de administración del tratamiento radioterápico.

El diseño de grupos de riesgo en los pacientes pT3b se ha realizado utilizando las variables de influencia independiente. De acuerdo con la influencia pronóstica de cada una de ellas se han diseñado modelos distintos que se han evaluado y comparado con modelos de Cox eligiendo el que mejor explica la SLPB. El peso asignado a cada variable influyente está directamente relacionado con su valor del hazard ratio resultante del estudio multivariado.

4.7.1. Características clínico-patológicas del grupo pT3b y comparación frente a pT2 y pT3a.

La mediana de seguimiento ha sido de 7,8 años para el grupo pT3b, y de 7,3 y 7,6 años para pT2 y pT3a respectivamente. Los pacientes con vesícula seminal afectada son significativamente peores desde el punto de vista clínico-patológico. Las principales características clínico-patológicas de los pT3b y sus diferencias con pT2 y pT3a se resumen en la en la tabla 4.7.1.

Tabla 4.7.1. Características clínico-patológicas del grupo pT3b y comparación frente a pT2 y pT3a.

	pT3b	pT2	$P \leq^a$	pT3a	$P \leq^a$
	127 (11,3%)	770 (68)		231 (20,4)	
Variables clínicas					
<i>Edad (años)</i>	64,3 ± 6,5	63,2 ± 6,4	,1	64,3 ± 6,4	,9
<i>PSA inicial (ng/ml)</i>	21,2 ± 15,5	10 ± 8,4	,000	14 ± 11,8	,000
<i>Tacto rectal sospechoso</i>	84 (66,1)	246 (35)	,000	105 (55,5)	,009
<i>Diagnóstico por biopsia (T1c)</i>	41 (32,3)	484 (66,9)	,000	111 (51,9)	,03
<i>Gleason clínico estratificado</i>					
2-6	64 (50,4)	565 (78)		127 (58,5)	
7	26 (20,5)	105 (14,5)		50 (23)	
8-10	37 (29,1)	54 (7,5)	,000	14 (18,4)	,07
<i>Grupo de riesgo D'Amico</i>					
Bajo	9 (7,1)	285 (39,3)		36 (16,5)	
Intermedio	29 (22,8)	338 (46,6)		109 (50)	

Alto	89 (70,1)	102 (14,1)	,000	73 (33,5)	,001
VARIABLES PATOLÓGICAS					
<i>Margen afectado</i>	91 (71,7)	164 (21,4)	,000	150 (64,9)	,2
<i>Margen multifocal</i>	19 (48,7)	37 (26,2)	,01	29 (38,7)	,3
<i>Afectación ganglionar</i>	26 (20,5)	9 (1,7)	,000	15 (7,9)	,000
<i>Gleason patológico</i>					
2-6	36 (28,3)	496 (65,6)		80 (35,9)	
7	37 (29,1)	168 (22,2)		70 (30,8)	
8-10	54 (42,5)	92 (12,2)	,000	77 (33,9)	,2
SEGUIMIENTO AÑOS					
Media	7,9 ± 4,5	7,5 ± 4		8,2 ± 4	
Mediana	7,8 (0,2 – 20,4)	7,3 (0,2-19,9)		7,6 (0,1-19,3)	

^a p < 0,05

Datos presentados como media ± DE o número (%).

La significación estadística para la comparación de medias de las variables Edad (años) y PSA inicial (ng/ml) se ha determinado mediante el test no paramétrico U de Mann Whitney.

4.7.2. Valor pronóstico global de afectación de vesícula seminal. Supervivencia libre de progresión bioquímica.

En el estudio multivariado de toda la serie en conjunto (modelos de Cox): pT3b influye de forma independiente en la SLPB (HR:2; IC 95% 1,4 – 2,8), (p=0,000) (junto con PSA inicial, estadio clínico T2, márgenes afectados y Gleason de la pieza 7-10). *Tabla 4.6.2.*

La SLPB a 5 y 10 años ha sido de 40±4% y 28±4% para el grupo pT3b, 84±1% y 77±2% para los pT2 y 60±4% y 50±4% para los pT3a, (p<0,05 en todos los casos). La mediana de SLPB en pT3b fue de 2,5 años.

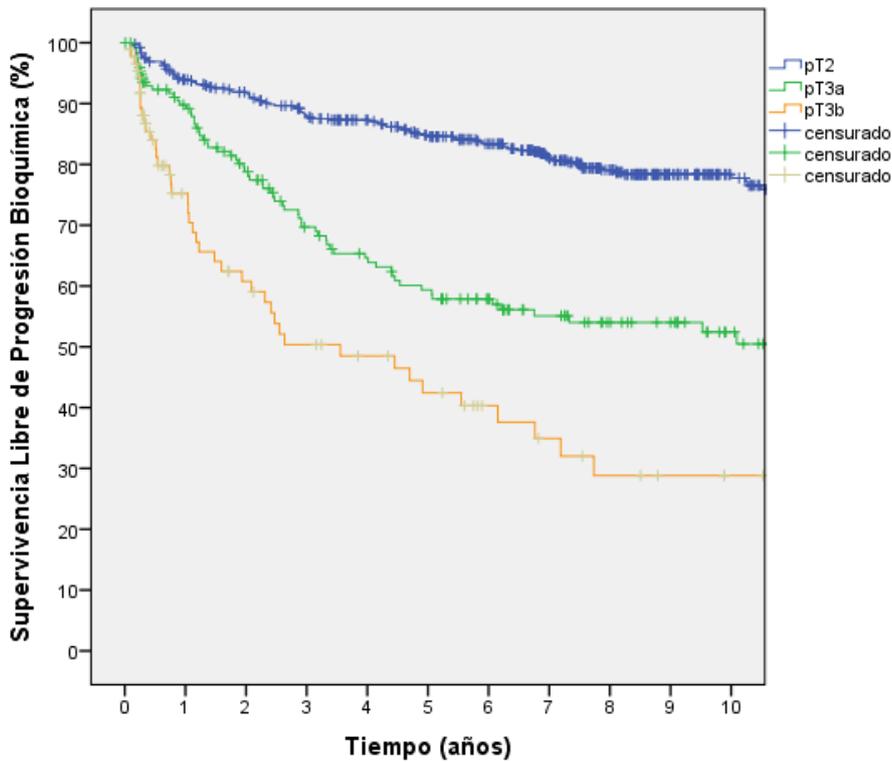
Figura 4.7.2. Supervivencia libre de progresión bioquímica.

	Fracaso (%)	SLPB 5 años (%)	SLPB 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
<i>PT2</i>	20	84 ± 1	77 ± 2	364	130
<i>PT3a</i>	42	60 ± 4	50 ± 4	80	28
<i>PT3b</i>	65	40 ± 4	28 ± 4	40	12

SLPB, supervivencia libre de progresión bioquímica.

NS, no significativo p > 0,05.

Mediana de SLPB de 2,54 años, IC 95% (1,3 – 3,7) para el grupo pT3b.
 Se han excluido los pT3bN+ y los recibieron bloqueo androgénico adyuvante.
 N=90 pT3b.



p<0,05 en todos los casos.

Comparaciones por pares

	P2,P3A,P3B	P2		P3A		P3B	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	P2			47,245	,000	109,734	,000
	P3A	47,245	,000			12,108	,001
	P3B	109,734	,000	12,108	,001		

4.7.3. Factores influyentes en la supervivencia libre de progresión bioquímica.

En el estudio multivariado de la SLPB de los pT3b se evidencia que el PSA en ng/ml (HR:1,02; IC95% 1,01-1,03), (p<0,000) con mejor punto de corte PSA >10 ng/ml (HR:1,9; IC95% 1,04-3,6), (p<0,04) y el Gleason patológico 8-10 (HR:2.1; IC95% 1,2-3,5), (p<0,03), son variables de influencia independiente.

Tabla 4.7.3. Análisis univariado y multivariado de factores influyentes en la SLPB de pacientes pT3b.

	Univariado			Multivariado		
	HR	HR, IC 95%	$P \leq^a$	HR	HR, IC 95%	$P \leq^a$
<i>PSA inicial (ng/ml)</i>	1,02	1 – 1,03	,04	1,02	1,01 – 1,03	,000
<i>PSA \geq 10 ng/ml</i>	2	1,06 – 3,7	,03	1,9	1,04 – 3,6	,04
<i>T2 vs T1</i>	1,5	0,9 – 2,7	,1			NS
<i>Biopsia unilateral vs bilateral</i>	1,9	0,9 – 4,3	,1			NS
<i>Gleason clínico 8 - 10</i>	1,6	0,9 – 2,8	,1			NS
<i>Resonancia Magnética (T3b)</i>	3,1	1,3 – 7,6	,01			NS
<i>D'Amico alto riesgo</i>	1,8	1,02 – 3,3	,04			NS
<i>2.000 – 2.009 vs 1.989 – 1.999</i>	0,7	0,4 – 1,3	,3			NS
<i>Ki-67</i>	1,02	0,9 – 1,05	,07			NS
<i>Margen patológico</i>	1,3	0,7 – 2,2	,3			NS
<i>Gleason patológico 8 - 10</i>	1,9	1,1 – 3,3	,01	2,1	1,2 – 3,5	,03

^a $p < 0,05$

NS = No Significativo, $p > 0,05$.

SLPB; Supervivencia libre de Progresión Bioquímica.

HR = Hazard Ratio.

RNM T3b = Resonancia Magnética que indica T3b. La Resonancia se ha realizado en 50 pacientes pT3b.

Se han excluido los pT3bN+ y los tratados con bloqueo androgénico adyuvante.

N= 90 pT3b.

4.7.4. Modelo de riesgo SLPB pT3b.

El mejor modelo de riesgo se deriva de utilizar las variables de influencia independiente Gleason patológico 8-10 y PSA > 10 ng/ml, (ver más arriba). El modelo incluye dos grupos de riesgo:

Grupo 1 (0-1 variables). 66% de pT3b. (HR:1) SLPB: $46 \pm 7\%$ y $27 \pm 8\%$ en 5 y 10 años. Mediana de 4,4 años, IC 95% (0,9 – 7,9).

Grupo 2 (2 variables). 34% de pT3b. (HR:2,1; IC 95% 1,3 – 3,6), ($p=0,005$). SLPB: $14 \pm 7\%$ y $5 \pm 5\%$ en 5 y 10 años. Mediana de 0,7 años, IC 95% (0,4 – 1).

El modelo explica significativamente mejor la SLPB que cualquiera de las variables analizadas individualmente (estudio multivariado, modelo de Cox).

Figura 4.7.4. Supervivencia libre de progresión bioquímica (%) en pT3b según modelo de riesgo.

	Progresión (%)	SLPB a 5 años (%)	SLPB a 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
Grupo 1	60	46 ± 7	27 ± 8	19	4
Grupo 2	86	14 ± 7	5 ± 5	3	1

SLPB; Supervivencia libre de progresión bioquímica.

Mediana de SLPB en grupo 1 de 4,4 años, IC 95% (0,9 – 7,9).

Mediana de SLPB en grupo 2 de 0,7 años, IC 95% (0,4 – 1).

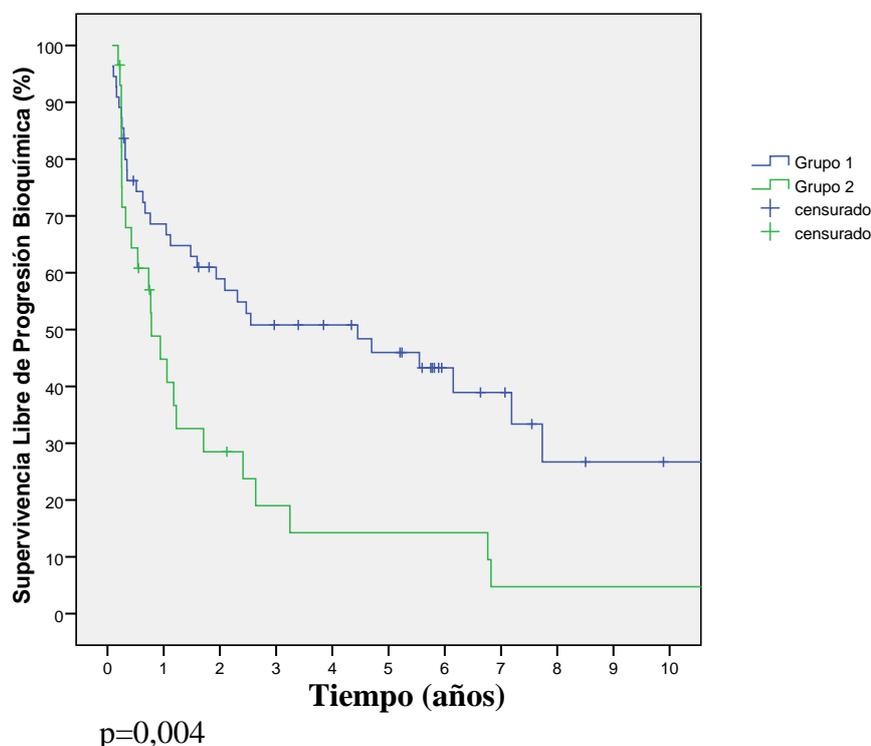
Grupo 1; 66% pT3b con ninguna o 1 variable influyente.

Grupo 2; 34% pT3b con 2 variables influyentes.

Variables influyentes; Gleason patológico 8-10, PSA >10 ng/ml.

Se han excluido los pT3b N+ y los que recibieron bloqueo androgénico inmediato.

N=90 pT3b.



4.7.5. Estudio de supervivencia específica en pT3b frente a pT2 y pT3a.

En 5 y 10 años significativamente peor en pT3b, $93 \pm 2\%$ y $76 \pm 4\%$, con respecto a $99,6 \pm 0,03\%$ y $97,2 \pm 0,09\%$ en pT2 y $98,7 \pm 0,09\%$ y $93,9 \pm 2\%$ en pT3a. ($p < 0,05$ en todos los casos).

	Fracaso (%)	SLPB 5 años (%)	SLPB 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
pT2	2	$99,6 \pm 0,03$	$97,2 \pm 0,09$	471	242
pT3a	7	$98,7 \pm 0,09$	$93,9 \pm 2$	154	103
pT3b	21	93 ± 2	76 ± 4	95	36

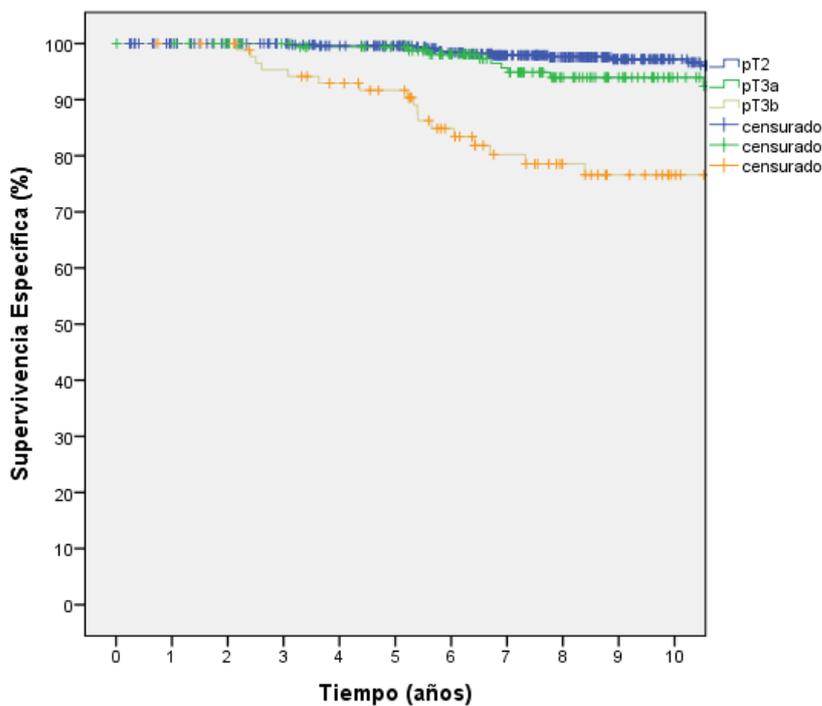
Muertes Ca., muertes por cáncer de próstata.

SE, supervivencia cáncer-específica.

NS, no significativo $p > 0,05$.

Se han excluido los pT3bN+ y los que recibieron bloqueo androgénico inmediato.

N=90 pT3b.



$p < 0,05$ en todos los casos.

Comparaciones por pares

	P2,P3A,P3B	P2		P3A		P3B	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	P2			4,970	,026	70,721	,000
	P3A	4,970	,026			20,057	,000
	P3B	70,721	,000	20,057	,000		

4.7.6. Factores influyentes en la supervivencia específica.

El estudio de la Supervivencia Específica (SE) del grupo pT3b, evidencia en el análisis multivariado, que únicamente el Gleason patológico 8-10 es factor con valor pronóstico independiente.

Tabla 4.7.6. Análisis univariado y multivariado de factores influyentes en la supervivencia cáncer-específica de pacientes pT3b.

	Univariado			Multivariado		
	HR	HR, IC 95%	$P \leq^a$	HR	HR, IC 95%	$P \leq^a$
<i>PSA inicial (ng/ml)</i>	1,001	0,9 – 1,02	,7			NS
<i>T2 vs T1</i>	1,5	0,5 – 4,7	,5			NS
<i>Biopsia unilateral vs bilateral</i>	2,1	0,4 – 10,3	,3			NS
<i>Gleason clínico 8 - 10</i>	1,2	0,4 – 4	,7			NS
<i>D'Amico alto riesgo</i>	1,5	0,4 – 5,4	,5			NS
<i>2.000 – 2.009 vs 1.989 – 1.999</i>	0,9	0,3 – 2,9	,9			NS
<i>Ki-67</i>	1,04	1,001 – 1,09	,05			NS
<i>Margen patológico</i>	1,6	0,5 – 5,3	,4			NS
<i>Gleason patológico 8 - 10</i>	2,8	1,2 – 6,4	,007	2,8	1,2 – 6,6	,001

^a $p < 0,05$

NS = No Significativo, $p > 0,05$.

Se han excluido los pT3bN+ y los que recibieron bloqueo androgénico inmediato.

N=90 pT3b.

4.7.7. Influencia del bloqueo androgénico adyuvante en la supervivencia.

22 pT3b lo reciben de manera adyuvante (mediana de seguimiento: 8,6 años) y de los 105 restantes, 65 pacientes (mediana de seguimiento: 6,7 años) son tratados en régimen de rescate por progresión bioquímica.

Comparamos los pacientes con bloqueo inmediato con los que recibieron tratamiento de rescate. Son grupos heterogéneos, en concreto, los tratados de forma inmediata presentaron significativamente mayor proporción de ganglios positivos ($p < 0,001$) y márgenes afectados ($p = 0,02$). *Tabla 4.7.7.1*

Tabla 4.7.7.1. Características clínico-patológicas de los pT3b en función de recibir bloqueo androgénico adyuvante o de rescate.

	BA rescate	BA adyuvante	$P \leq^a$
	65 (51,2%)	22 (17,3%)	
VARIABLES CLÍNICAS			
<i>Edad (años)</i>	64,5 ± 6,6	63,1 ± 6	,3
<i>PSA inicial (ng/ml)</i>	19,8 ± 14,8	25,8 ± 17,9	,1
<i>Tacto rectal sospechoso</i>	43 (66,1)	15 (68,2)	,7
<i>Diagnóstico por biopsia (T1c)</i>	26 (40)	8 (36,4)	,6
Gleason clínico			
2-6	33 (50,7)	10 (45,4)	
7	14 (21,5)	4 (18,2)	
8-10	18 (27,7)	8 (36,3)	,5
<i>D'Amico alto riesgo</i>	45 (69,2)	17 (77,3)	,2
VARIABLES PATOLÓGICAS			
<i>Margen quirúrgico afectado</i>	44 (67,6)	20 (90,9)	,02
<i>Afectación ganglionar</i>	9 (13,8)	11 (50)	,001
Gleason patológico			
2-6	18 (27,7)	6 (27,3)	
7	20 (30,7)	5 (22,7)	
8-10	27 (41,5)	11 (50)	,7
<i>Radioterapia concomitante al BA</i>	19 (29,2)	7 (31,8)	,6
<i>Dosis RTP (Gy)</i>	65,4 ± 6,4	69 ± 2	,1

Complicaciones			
<i>Estenosis uretro-vesical</i>	4 (6,1)	5 (22,7)	,02
<i>Daño rectal</i>	2 (3)	0 (0)	,3
<i>Incontinencia</i>	21 (32,3)	6 (27,3)	,5
Seguimiento (años)			
<i>Media</i>	7,8 ± 4,4	8,4 ± 5,3	
<i>Mediana</i>	6,7 (0,2 – 20,4)	8,6 (0,2 – 19,7)	

^a p < 0,05

Datos presentados como media ± desviación estándar (DE) o número (%).

BA; bloqueo androgénico.

La supervivencia libre de resistencia a castración (SLR) es significativamente peor en los pT3b tratados de manera adyuvante (p=0,01). Sin embargo, la SE en 5 y 10 años es igual en ambos grupos (95 ± 3% y 78 ± 7% en el grupo rescate frente a 79 ± 7% y 67 ± 11% del grupo inmediato), (p=0,2).

Supervivencia libre de resistencia, en pT3b en función de recibir bloqueo androgénico adyuvante (17,3%) o de rescate (51,2%).

	Fracaso (%)	SLR a 5 años (%)	SLR a 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
BA rescate	42	73 ± 6	51 ± 7	38	15
BA adyuvante	70	43 ± 11	30 ± 11	8	4

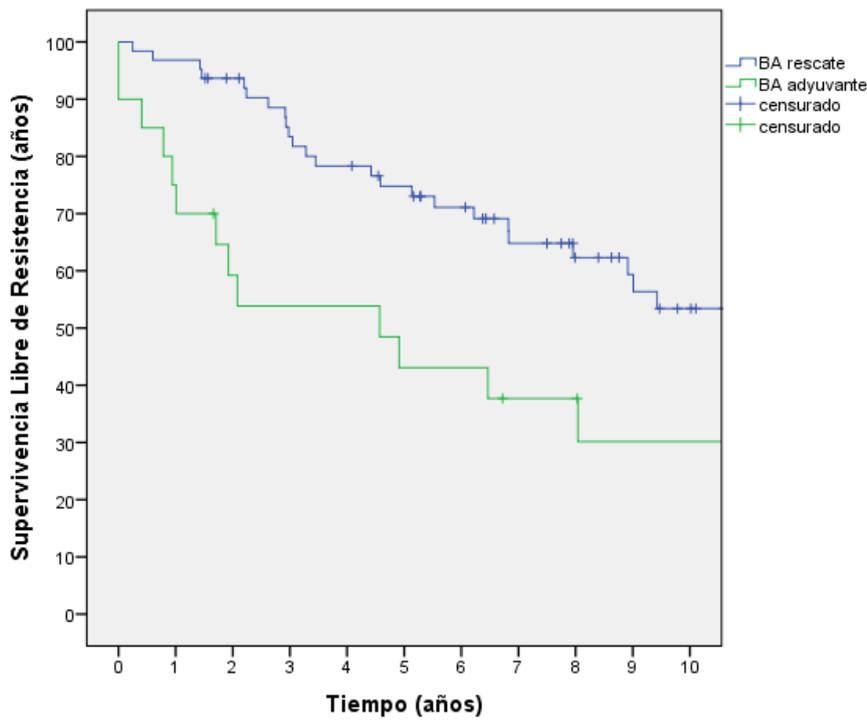
SLR; supervivencia libre de resistencia.

BA rescate; 65 pT3b (51,2%) reciben bloqueo androgénico de rescate por progresión bioquímica.

BA adyuvante; 22 pT3b (17,3%) reciben bloqueo androgénico adyuvante o inmediato.

Mediana de SLR en pT3b con BA rescate; 12,1 años, IC 95% (7,8 – 16,3).

Mediana de SLR en pT3b con BA adyuvante; 4,5 años, IC 95% (0,4 – 8,7).



p=0,01

Supervivencia cáncer-específica, en pT3b en función de recibir bloqueo androgénico adyuvante (17,3%) o de rescate (51,2%).

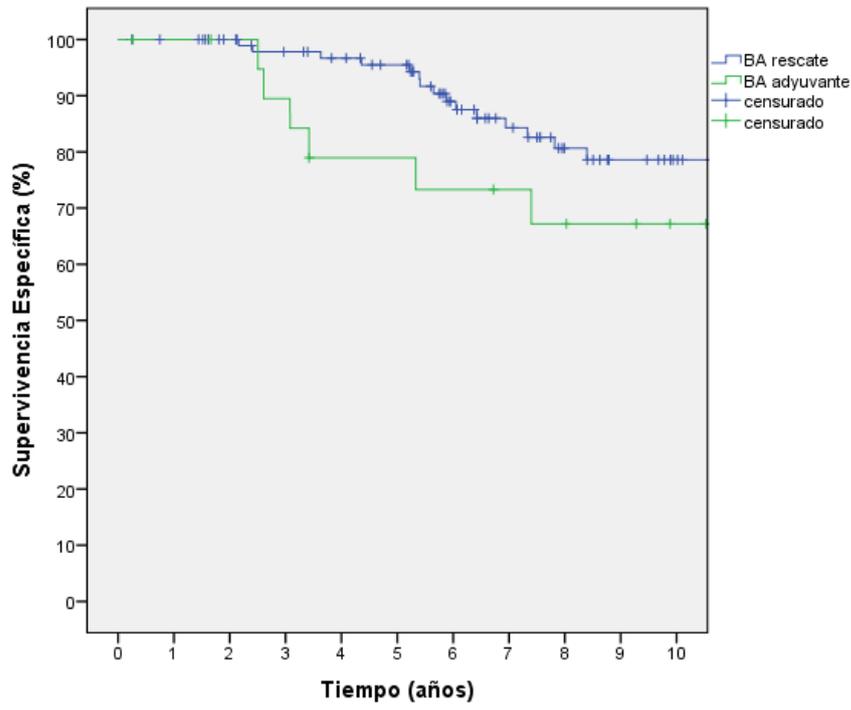
	Muertes Ca. (%)	SE a 5 años (%)	SE a 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
BA rescate	28	95 ± 3	78 ± 6	51	28
BA adyuvante	33	79 ± 9	67 ± 11	15	11

BA rescate; 65 pT3b (51,2%) reciben bloqueo androgénico de rescate por progresión bioquímica.

BA adyuvante; 22 pT3b (17,3%) reciben bloqueo androgénico adyuvante o inmediato.

Muertes Ca., muertes por cáncer de próstata.

SE, supervivencia cáncer-específica.



p=0,2

4.8. Modelo clínico predictivo de afectación de vesícula seminal.

El objetivo de este trabajo es diseñar, utilizando los datos clínicos de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata, un modelo de riesgo predictivo de afectación de vesícula seminal.

Se estudian las variables clínicas relacionadas con la afectación de vesícula seminal en 127 pacientes pT3b, a partir de una serie de 1.132 pacientes con adenocarcinoma de próstata T1-T2 tratados mediante prostatectomía radical entre 1.989-2.009.

Para la identificación de las variables predictoras de afectación de vesícula seminal utilizamos la regresión logística uni y multivariante. A partir de las variables predictoras de influencia independiente diseñamos un modelo de riesgo de afectación de vesícula seminal. Para ello valoramos el peso pronóstico de cada variable (odds ratio) y su comparación con las demás. Asignamos un valor numérico a cada variable dependiendo de su peso pronóstico de manera que en cada paciente se suman los valores numéricos de las variables presentes y el resultado es su valor dentro de una clasificación pronóstica. Comparamos varios modelos numéricos posibles y escogemos el mejor por regresión logística multivariante.

El cálculo de probabilidades con sus respectivos intervalos de confianza al 95% han sido determinados mediante las funciones estadísticas del programa informático Microsoft® Excel 97 Service Release 2 (SR-2). El resto de análisis estadísticos se han realizado con el programa SPSS (Statistical Product and Services Solutions, version 15.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Todos los datos son presentados como medias +/- desviación estándar o número en proporción. Un valor de p menor de 0,05 fue exigido para determinar la significación estadística.

4.8.1. Características clínicas del grupo pT3b.

Las características clínicas de los pT3b se encuentran recogidas en la *tabla 4.8.1*.

Tabla 4.8.1. Características clínicas de 127 pacientes pT3b.

VARIABLES CLÍNICAS	TOTAL (%)	pT3b (%)
	1.128 (100%)	127 (11,3%)
PSA preoperatorio (ng/ml) 4,1 – 10	61,2 %	35 (28 %)

<i>10,1 – 20</i>	26,1 %	43 (34,4 %)
<i>>20</i>	12,7 %	47 (37,6 %)
Estadio clínico estratificado		
<i>T1a</i>	0,6 %	1 (0,8 %)
<i>T1b</i>	2,2 %	4 (3,1 %)
<i>T1c</i>	49,5 %	41 (32,3 %)
<i>T2a-b</i>	35,3 %	37 (29,1 %)
<i>T2c</i>	12,4 %	44 (34,6 %)
Gleason clínico		
<i>2-6</i>	70,7 %	64 (50,4 %)
<i>7</i>	17,2 %	26 (20,5 %)
<i>8-10</i>	12,1 %	37 (29,1 %)
Gleason clínico 7		
<i>7 (3+4)</i>	78,5 %	20 (76,9 %)
<i>7 (4+3)</i>	21,5 %	6 (23,1 %)
Lado biopsia afectada		
<i>Unilateral</i>	59,6 %	45 (35,4 %)
<i>Bilateral</i>	40,4 %	82 (64,6 %)
% cilindros afectados	31,6 ± 23,4	51,9 ± 28,2
% tejido afectado	29,1 ± 26,5	56,7 ± 32,1
Número medio de cilindros afectados	2,9 ± 2,1	4,7 ± 2,6
Invasión linfática	2,9 %	36 (28,3 %)
Invasión perineural	18 %	73 (57,5 %)

Datos presentados como media ± desviación estándar (DE) o número (%).

4.8.2. Variables clínicas relacionadas con pT3b. Regresión logística multivariante.

En el estudio univariado las variables influyentes son: el Gleason clínico, el estadio clínico T2 con respecto al T1, la afectación bilateral en la biopsia y el PSA categorizado en <10, 10-20 y >20 ng/ml. ($p < 0,05$, para todas las variables).

En el estudio multivariado las variables clínicas influyentes con valor pronóstico independiente sobre la afectación de vesícula seminal, son: el Gleason clínico, el estadio clínico y el PSA categorizado. ($p < 0,05$, para todas las variables).

Tabla 4.8.2. Análisis univariado y multivariado de factores clínicos influyentes en la afectación de la vesícula seminal.

	Univariado		Multivariado	
	OR	$P \leq^a$	OR	$P \leq^a$
Gleason clínico				
2 - 6	1		1	
7	2		1,6	
8 - 10	4,5	,04	3,4	,03
T2 vs T1	2,6	,03	1,9	,02
Biopsia bilateral vs unilateral	3,1	,05		NS
PSA preoperatorio (ng/ml)				
<10	1		1	
10 - 20	3,3		3,1	
>20	9,5	,02	8,8	0,2

^a $p < 0,05$

NS; No Significativo, $p > 0,05$.

OR; Odds Ratio

4.8.3. Modelo clínico predictivo de afectación de vesícula seminal.

El modelo que mejor explica la probabilidad de ser pT3b se diseña con las variables de influencia independiente (ver más arriba) es aquel que asigna un valor uno a Gleason 2-6, estadio T1 y el PSA <10 ng/ml; un valor de dos a Gleason 7, estadio T2 y el PSA 10-20 ng/ml y un valor de cuatro a Gleason 8-10 y PSA >20 ng/ml.

El peso asignado a cada variable influyente está directamente relacionado con su valor de la odds ratio resultante del estudio multivariado.

Con este método se distinguen cinco grupos de riesgo significativamente diferentes entre sí:

El grupo 1: es el grupo de referencia (OR: 1) que tiene una puntuación de 3 (Gleason clínico 2-6 (1 punto), un estadio clínico T1 (1 punto) y un PSA <10 ng/ml (1 punto), Estos pacientes tienen una probabilidad de tener la vesícula seminal afectada del 2,4%, IC 95% (0,7 – 4,3%).

El grupo 2: incluye a los pacientes que suman 4 puntos. Tienen casi tres veces más riesgo de tener la vesícula seminal afectada (OR: 2,7) que el grupo 1, con una probabilidad real de afectación del 6,5%, IC 95% (5 – 7,9%).

El grupo 3: incluye a los pacientes con 5 o 6 puntos. (OR: 7,1). Probabilidad de ser pT3b 15%, IC 95% (11 – 19%).

El grupo 4: incluye a los pacientes con 7 o 8 puntos. (OR: 33,4). Probabilidad de ser pT3b 45,5%, IC 95% (30 – 59%).

El grupo 5: incluye a los pacientes con 9 o 10 puntos. (OR: 57,3). Probabilidad de ser pT3b 58,8%, IC 95% (35 – 82%).

Tabla 4.8.3. Modelo clínico predictivo de afectación de vesícula seminal.

	OR	% VS (+)	% IC 95%
Grupo 1 (3 puntos)	1	2,4%	0,7 – 4,3%
Grupo 2 (4 puntos)	2,7	6,5%	5 – 7,9%
Grupo 3 (5-6 puntos)	7,1	15%	11 – 19%
Grupo 4 (7-8 puntos)	33,4	45,5%	30 – 59%
Grupo 5 (9-10 puntos)	57,3	58,8%	35 – 82%

Datos presentados como número (%).

Se diseñan 5 grupos con probabilidades significativamente diferentes, $p < 0,05$.

OR= Odds ratio.

% VS (+) = probabilidad de vesícula seminal afectada.

Variables influyentes en afectación de vesícula seminal; *Gleason clínico, estadio clínico, PSA preoperatorio categorizado (ng/ml).*

Gleason 2-6, T1, PSA <10 ng/ml. Valor 1

Gleason 7, T2, PSA 10-20 ng/ml. Valor 2

Gleason 8-10, PSA >20 ng/ml. Valor 4

4.9. Valor pronóstico de los márgenes quirúrgicos afectados.

Calificar un tumor como pT2 no está exento de dificultades. La próstata no tiene histológicamente una verdadera cápsula en toda su superficie. Los patólogos han intentado definir objetivamente las distintas situaciones que se requiere para un diagnóstico de afectación extracapsular. Pero a pesar de todo, en la práctica, la calificación es un ejercicio subjetivo con una variabilidad más o menos grande inter-observador. Y esto es especialmente cierto en pacientes calificados como pT2 y márgenes afectados.

Por todo lo anterior pT2 con márgenes afectados suscita siempre una duda razonable. ¿Será verdaderamente un pT2 o pT3 infraestadiado o será un pT2 con márgenes iatrogénicos?. La mejor forma de contestar estas preguntas es estudiar las diferencias entre los pT2 con márgenes afectados y los pT2 con márgenes libres desde el punto de vista clínico y patológico y sobre todo si hay diferencias en la supervivencia libre de progresión y si se pueden distinguir grupos de pronóstico diferente.

El objetivo del presente estudio es evaluar el valor pronóstico real de los márgenes quirúrgicos afectados de manera global y en pT2, así como determinar la presencia de otros factores pronósticos en relación con la Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica (SLPB) en este grupo de pacientes.

Analizamos retrospectivamente una serie de 1.132 pacientes con cáncer de próstata calificados como T1-T2 de acuerdo con los criterios TNM y tratados mediante prostatectomía radical en nuestro centro entre 1.989 y 2.009.

La cirugía la han realizado cuatro cirujanos durante todo el tiempo y un quinto incorporado en los últimos tres años. El examen de la pieza lo han realizado dos patólogos dedicados a patología urológica. No incluimos la localización y el número de márgenes afectados en este estudio. El abordaje laparoscópico se realizó en nuestro centro por primera vez en el año 2.005. (No obstante, no encontramos diferencias significativas en la incidencia de márgenes quirúrgicos según el tipo de abordaje quirúrgico).

Se han excluido de la serie los pacientes con afectación ganglionar y pT4 para el estudio de supervivencia libre de progresión. Se incluyen finalmente 1090 pacientes en los que están presentes todas las variables de interés para el estudio.

Con los 1.090 pacientes se forman cuatro grupos en función del estadio patológico y presencia de márgenes afectados: 604 (55,4%) pT2 con margen (-), 164 (15%) pT2 con márgenes (+); 81 (7,4%) pT3a con márgenes (-) y 241 (20,1%) pT3 con márgenes (+).

4.9.1. Valor pronóstico de los márgenes afectados globalmente y en pT2.

En el estudio multivariado de todo el conjunto (modelos de Cox): margen quirúrgico afectado es un factor predictor independiente en la SLPB (HR: 1,9; IC 95% 1,5-2,5, $p < 0,000$), junto con pT3b, estadio clínico T2, PSA inicial, Gleason patológico 7-10. *Tabla 4.6.2.*

Si estudiamos los factores influyentes en la SLPB de la totalidad de los pT2 (768 pacientes) se objetiva que el margen afectado es una variable de influencia independiente (HR:2,3; IC 95%:1,6-3,3) junto con el Gleason de la pieza y el PSA. *Tabla 4.9.1.*

Tabla 4.9.1. Análisis univariado y multivariado de los factores influyentes en la SLPB de los pacientes pT2.

	Univariado			Multivariado		
	HR	HR, IC 95%	$P \leq^a$	HR	HR, IC 95%	$P \leq^a$
<i>PSA inicial (ng/ml)</i>	1,04	1,03 - 1,05	,000	1,03	1,02 - 1,04	,000
<i>PSA > 15 (ng/ml)</i>	2,8	2 - 4	,000			NS
<i>D'Amico alto riesgo</i>	2	1,4 - 2,8	,000			NS
<i>Margen afectado</i>	2,7	1,9 - 3,7	,000	2,5	1,8 - 3,6	,000
<i>Gleason patológico 7 - 10</i>	2,6	1,9 - 3,6	,000	2,1	1,5 - 2,9	,000

^a $p < 0,05$

NS = No Significativo, $p > 0,05$.

HR; hazard ratio.

4.9.2. Supervivencia libre de progresión bioquímica según margen quirúrgico afectado. Estudio global.

De los 1.090 pacientes, 405 (35,8%) presentan márgenes afectados. La supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB) es significativamente peor en este grupo en comparación con el grupo con márgenes negativos. *Figura 4.9.2.*

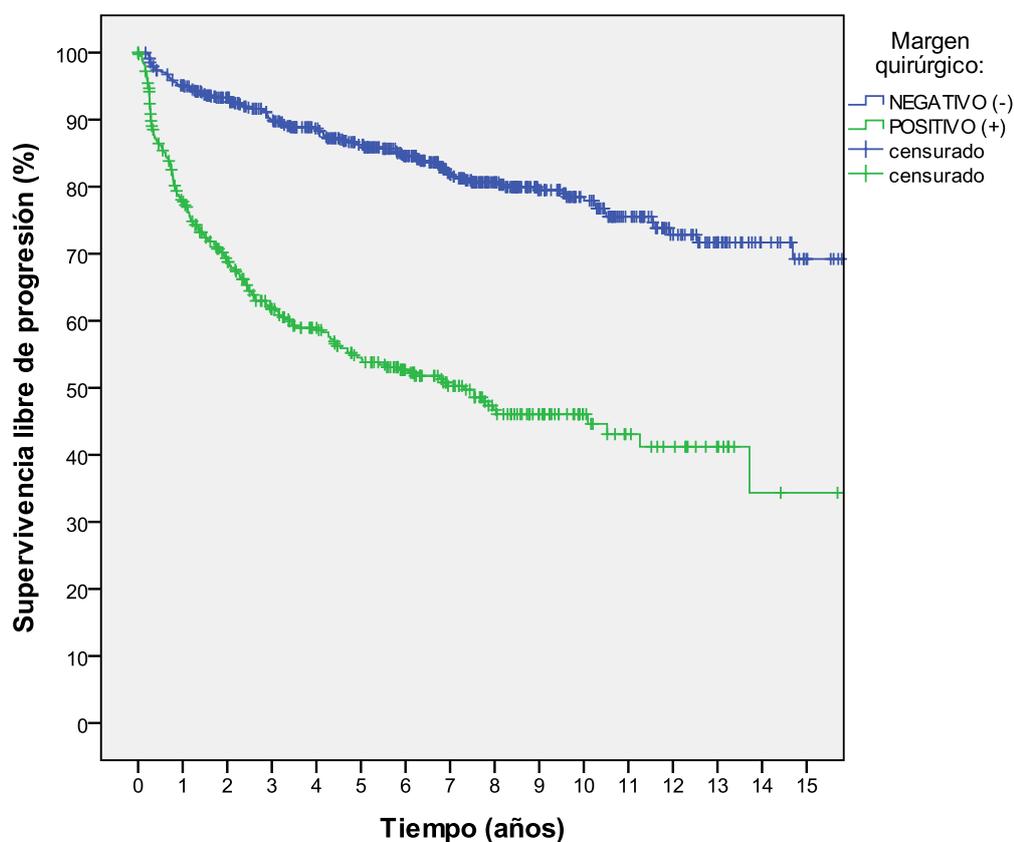
Figura 4.9.2. Supervivencia libre de progresión bioquímica margen (+)(35,8%) frente a margen(-) (64,2%).

	SLPB (%)	SLPB 5 años (%)	SLPB 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
Margen (+)	53	54 ± 2	44 ± 3	154	31
Margen (-)	81	86 ± 1	77 ± 2	441	138

SLPB; supervivencia libre de progresión bioquímica.

NS; no significativo, $p > 0,05$.

Mediana de SLPB en grupo margen positivo de 7,3 años, IC 95% (4,5 – 10,1).



$p < 0,000$

4.9.3. Características clínico-patológicas según margen quirúrgico y estadio patológico.

De los 1.090 pacientes evaluados 604 (55,4%) son pT2 con márgenes (-); 164 (15%) pT2 con márgenes (+); 81 (7,4%) son pT3a y márgenes (-) y 241 (20,1%) pT3 con márgenes (+).

El grupo pT2 con márgenes (+) y el grupo con márgenes (-) son homogéneos en todas las variables clínico-patológicas evaluadas (PSA; estadio clínico, Gleason clínico y patológico, valor de Ki-67; RNM de pelvis, grupos de riesgo de D'Amico; ganglios afectados). A su vez el

grupo pT2 con márgenes (+) es en relación con el grupo pT3 con márgenes (+) significativamente mejor en todas las variables clínico-patológicas estudiadas ($p < 0,0001$).

Tabla 4.9.3. Comparación de la características clínico-patológicas de los pacientes pT2(+) frente a pT2(-), pT3a(-) y pT3(+).

	pT2(+)	pT2(-)	$P \leq^a$	pT3a(-)	$P \leq^a$	pT3(+)	$P \leq^a$
	164 (15)	604 (55,4)		81 (7,4)		241 (22,1)	
<u>Variables clínicas</u>							
<i>Edad</i>	64 ± 6,6	63,1 ± 6,3	,2	63,8 ± 6,3	,9	64,5 ± 6,6	,3
<i>PSA inicial</i>	11 ± 10,8	9,8 ± 7,7	,3	12,2 ± 11	,2	17,4 ± 13	,000
<i>Tacto rectal sospechoso</i>	55 (33,5)	213 (35,3)	,7	36 (44,4)	,1	147 (60,1)	,000
<i>Diagnóstico por biopsia (T1c)</i>	107 (65,2)	408 (67,5)	,6	47 (58)	,2	97 (40,2)	,000
<i>Gleason clínico estratificado</i>							
2-6	120 (73,2)	478 (79,1)		49 (60,5)		128 (53,1)	
7	32 (19,5)	81 (13,4)		23 (28,4)		51 (21,1)	
8-10	12 (7,3)	45 (7,4)	,1	9 (11,1)	,1	62 (25,7)	,000
<i>Estadio clínico criterios D'Amico</i>							
T1a-c	92 (56,1)	347 (57,5)		38 (46,9)		94 (39)	
T2a-b	62 (37,8)	204 (33,7)		37 (45,7)		86 (35,7)	
T2c	10 (6,1)	53 (8,7)	,4	6 (7,4)	,4	61 (25,3)	,000
<i>Grupos de riesgo D'Amico</i>							
<i>Bajo riesgo</i>	60 (36,6)	245 (40,6)		16 (19,8)		24 (10)	
<i>Riesgo intermedio</i>	84 (51,2)	276 (45,7)		50 (61,7)		104 (43,1)	
<i>Alto riesgo</i>	20 (12,2)	83 (13,7)	,3	15 (18,5)	,09	113 (46,9)	,000
<u>Variables patológicas</u>							
<i>Afectación ganglionar</i>	1 (0,6)	8 (1,3)	,7	2 (2,4)	,2	31 (12,9)	,000
<i>Ki-67</i>	7,7 ± 8,3	7,1 ± 8	,4	9,4 ± 10	,5	10,7 ± 14,1	,2
<i>Gleason patológico</i>							

2-6	97 (59,1)	407 (67,4)	31 (38,3)	76 (31,5)
7	42 (25,6)	129 (21,4)	24 (29,6)	72 (29,9)
8-10	25 (15,2)	68 (11,2)	26 (32,1)	93 (38,5)
		,1	,004	,000
Seguimiento años				
Media	8 ± 2,7	7,8 ± 4,2	8,1 ± 4,2	8,3 ± 3,9
Mediana	7,4 (0,7-13,2)	7,5 (0,2-19,9)	7,2 (0,2-19,3)	7,9 (0,01-19,8)

^a p < 0,05

Datos presentados como media ± DE o número (%).

La inmunotinción para el marcador Ki-67 se ha realizado en 369 pacientes. 198 pT2(-), 43 pT2(+), 21 pT3a(-), 107 pT3(+).

La significación estadística para la comparación de medias de las variables Edad, PSA inicial y Ki-67 se ha determinado mediante el test no paramétrico U de Mann Whitney.

4.9.4. Supervivencia libre de progresión bioquímica según margen quirúrgico y estadio patológico.

La supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB) es significativamente diferente entre el grupo pT2 con márgenes (-) (87±1% y 79±2% en 5 y 10 años) y el resto de grupos (p<0,0001). Por otra parte pT2 con márgenes (+) (68±3% y 57±5%) y pT3a con márgenes (-) (75±5% y 64±7%) no evidencian diferencias entre sí (p=0,16), pero ambos tienen una SLPB significativamente mejor que pT3 con márgenes (+) (44±3% y 36±3%) (p<0,0001).

Figura 4.9.4 Supervivencia libre de progresión bioquímica; pT2(-) vs pT3a(-) vs pT2(+) vs pT3(+).

	SLPB (%)	SLPB 5 años (%)	SLPB 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
pT2(-)	83,7	87,5 ± 1,4	79,7 ± 2,1	393	126
pT3a(-)	68,8	75,6 ± 5	64,5 ± 7	51	15
pT2(+)	66,3	68,4 ± 3,9	57,3 ± 5	72	30
pT3(+)	43,8	44,1 ± 3,5	36,5 ± 3,8	82	27

SLPB; supervivencia libre de progresión.

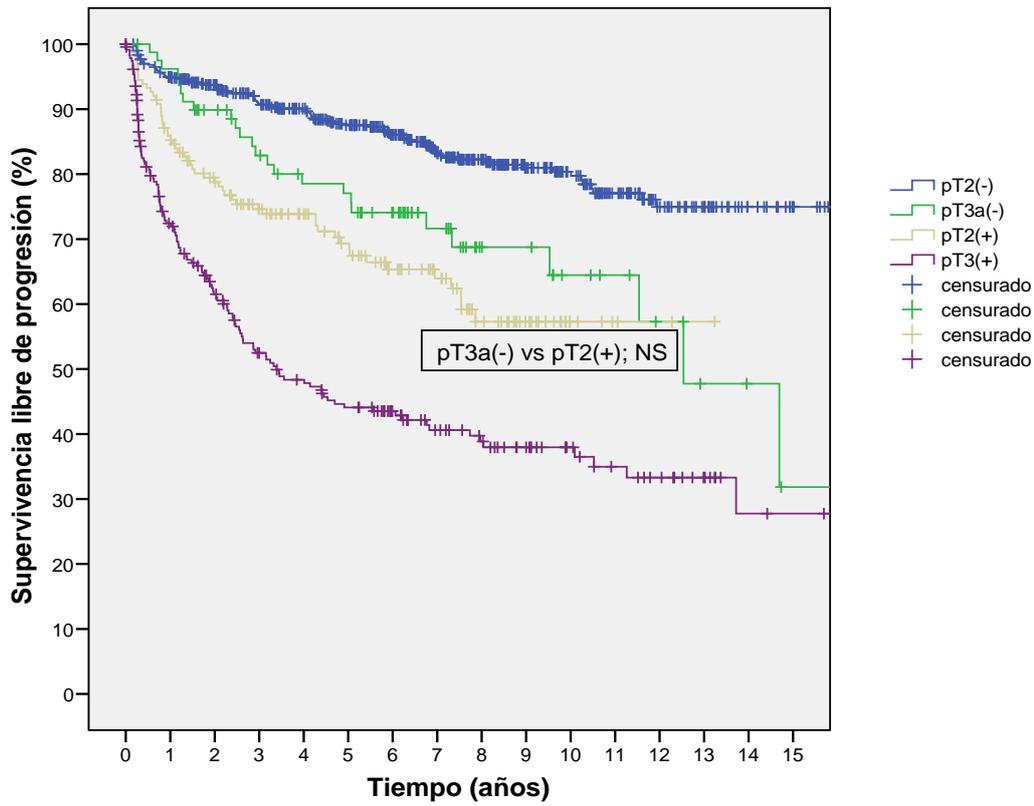
NS; no significativo, p>0,05.

Mediana de SLPB en pT3a(-) de 12,5 años, IC 95% (9,7 – 15,3).

Mediana de SLPB en pT3(+) de 3,3 años, IC 95% (2 – 4,7).

Kaplan Meier. Análisis por parejas sobre los estratos

		MARGEN(-) Y pT2		MARGEN(-) Y pT3A		MARGEN(+) Y pT2		MARGEN(+) Y pT3	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	MARGEN(-) Y pT2			10,749	,001	36,755	,000	186,588	,000
	MARGEN(-) Y pT3A	10,749	,001			1,978	,160	19,948	,000
	MARGEN(+) Y pT2	36,755	,000	1,978	,160			19,049	,000
	MARGEN(+) Y pT3	186,588	,000	19,948	,000	19,049	,000		



4.10. Margen quirúrgico pormenorizado. **Valor pronóstico de la multifocalidad de los márgenes afectados.**

Los pacientes con márgenes afectados no constituyen un grupo homogéneo, ni siquiera dentro del mismo estadio patológico, ni siquiera ajustando por el resto de variables clínico-patológicas, y esto es debido a que, el número y la localización de los márgenes afectados son diferentes en cada paciente.

Actualmente existe debate sobre si el pronóstico de la enfermedad se modifica según el número y la localización del margen.

Con este estudio se pretende analizar, utilizando 1.132 pacientes tratados con prostatectomía radical el valor pronóstico real que los márgenes afectados tienen en función de su número y de su localización, en los pacientes con márgenes positivos de manera global y estratificando por estadio patológico pT2 y pT3. Estudiamos si se tratan de grupos homogéneos o no; si se pueden diseñar grupos de riesgo en relación con la Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica (SLPB) y si dependiendo de los casos se puede determinar la causa.

Analizamos retrospectivamente 405 (35,8%) pacientes con márgenes quirúrgicos afectados de una serie de 1.132 pacientes con cáncer de próstata calificados como T1-T2 de acuerdo con los criterios TNM y tratados mediante prostatectomía radical en nuestro centro entre Enero de 1.989 y Diciembre de 2.009.

Se incluye la localización y el número de márgenes afectados en 384 pacientes. Además 25 pacientes con afectación ganglionar se excluyen para el estudio de la SLPB.

De los 384 pacientes; 89 (23,2%) tienen afectación unifocal a expensas del lóbulo derecho; 98 (25,5%) tienen afectación unifocal en lóbulo izquierdo, 58 (15,1%) afectación unifocal a nivel del ápex, 6 (1,6%) afectación unifocal proximal sin llegar a tocar el cuello vesical y 133 (34,6%) tienen afectación en varias localizaciones.

Los pacientes con afectación unifocal no evidencian diferencias significativas entre ellos en términos de SLPB, sin embargo todos y cada uno de ellos evidencia diferencias con los 133 pacientes con afectación multifocal. Por este motivo reagrupamos a los pacientes en dos grupos; un grupo con afectación de margen unifocal formado por 251 (65,4%) pacientes y otro grupo formado por los 133 (34,6%) pacientes restantes con afectación multifocal.

Realizamos un análisis retrospectivo de los dos grupos y sus diferencias en relación con las variables clínico-patológicas. Se ha comparado la supervivencia entre los grupos. La

determinación de variables influyentes en la SLPB en el grupo de pT2 con márgenes afectados se han utilizado modelos de Cox (estudio univariado y multivariado). El diseño de grupos de riesgo en los pacientes pT2 con márgenes afectados se ha realizado utilizando las variables influyentes. De acuerdo con la influencia pronóstica de cada una de ellas se han diseñado modelos distintos que se han evaluado y comparado con modelos de Cox eligiendo el que mejor explica la SLPB.

4.10.1. Características clínico-patológicas del grupo unifocal y multifocal.

De los 384 pacientes, 251 (65,4%) presentan márgenes con afectación unifocal (89 (23,2%) tienen afectación unifocal a expensas del lóbulo derecho; 98 (25,5%) tienen afectación unifocal en lóbulo izquierdo, 58 (15,1%) afectación unifocal a nivel del ápex, 6 (1,6%) afectación unifocal proximal sin llegar a tocar el cuello vesical) y 133 (34,6%) tienen afectación multifocal. Como se ha descrito anteriormente, los pacientes con afectación unifocal no evidencian diferencias significativas entre ellos en términos de SLPB, sin embargo todos y cada uno de ellos evidencia diferencias con los 133 pacientes con afectación multifocal. Por este motivo reagrupamos a los pacientes en dos grupos; un grupo con afectación de margen unifocal formado por 251 (65,4%) pacientes y otro grupo formado por los 133 (34,6%) pacientes restantes con afectación multifocal.

Los pacientes con afectación multifocal presentan niveles más elevados de PSA con estadios patológicos más avanzados de la enfermedad. En la *tabla 4.10.1* se recogen las características clínico-patológicas de ambos grupos.

Tabla 4.10.1. Características clínico-patológicas en función de la focalidad de los márgenes.

	<i>Unifocal</i>	<i>Multifocal</i>	<i>P ≤^a</i>
	251 (65,4%)	133 (34,6%)	
<u>VARIABLES CLÍNICAS</u>			
<i>Edad (años)</i>	64,6 ± 6,4	63,2 ± 7,1	,07
<i>PSA inicial (ng/ml)</i>	12,5 ± 10,1	16 ± 14	,008
<i>Tacto rectal sospechoso</i>	120 (47,8)	67 (50,3)	,7
<i>Diagnóstico por biopsia (T1c)</i>	133 (53)	74 (55,6)	,7
<i>Gleason clínico</i>			
2-6	158 (63)	76 (57,1)	

7	49 (19,5)	33 (24,8)	
8-10	44 (17,5)	24 (18)	,4
Estadio clinico criterios D'Amico			
T1a-c	120 (47,8)	56 (42,1)	
T2a-b	101 (40,2)	49 (36,8)	
T2c	30 (12)	28 (21,1)	,07
Grupos de riesgo D'Amico			
Bajo riesgo	52 (20,7)	30 (22,5)	
Riesgo Intermedio	127 (50,6)	53 (39,8)	
Alto riesgo	72 (28,7)	50 (37,6)	,1
<u>Variables patológicas</u>			
Margen quirúrgico pormenorizado			
Lóbulo derecho	89 (35,5)	0 (0)	
Lóbulo izquierdo	98 (39)	0 (0)	
Apex	58 (23,1)	0 (0)	
Cuello vesical	6 (2,4)	0 (0)	
Varias localizaciones	0 (0)	133 (100)	,000
Afectación ganglionar	14 (5,6)	11 (8,3)	,3
Ki-67	8,6 ± 11,9	12 ± 14	,03
Estadio patológico			
pT2	119 (47,4)	45 (33,8)	
pT3	132 (52,6)	88 (66,2)	,01
Gleason patológico			
2-6	113 (45)	39 (34,5)	
7	69 (27,5)	37 (32,7)	
8-10	69 (27,5)	37 (32,7)	,1
<u>Complicaciones</u>			
Estenosis uretro-vesical	16 (6,4)	12 (9)	,4
Daño rectal	1 (0,4)	2 (1,5)	,2
Incontinencia	70 (27,9)	39 (29,3)	,8
<u>Seguimiento (años)</u>			
Media	7,2 ± 3,5	7,1 ± 3,5	
Mediana	6,9 (0,01 – 15,7)	7,1 (0,2 – 15,7)	

^a p < 0,05

Datos presentados como media \pm desviación estándar (DE) o número (%).

La inmunotinción para el marcador Ki-67 se ha realizado en 151 pacientes; 94 con margen unifocal y 57 con multifocal.

La significación estadística para la comparación de medias de las variables Edad, PSA inicial y Ki-67 se ha determinado mediante el test no paramétrico U de Mann Whitney.

4.10.2. Estudio de supervivencia libre de progresión en margen pormenorizado.

La SLPB es similar cuando la afectación es unifocal con independencia de la zona afectada del margen (lóbulo derecho, lóbulo izquierdo, ápex y región proximal). Sin embargo, salvo en los pT3 como se verá más adelante, en todos los casos se pone en evidencia que la SLPB es significativamente peor cuando la afectación es multifocal.

Figura 4.10.2. Supervivencia libre de progresión bioquímica en margen pormenorizado.

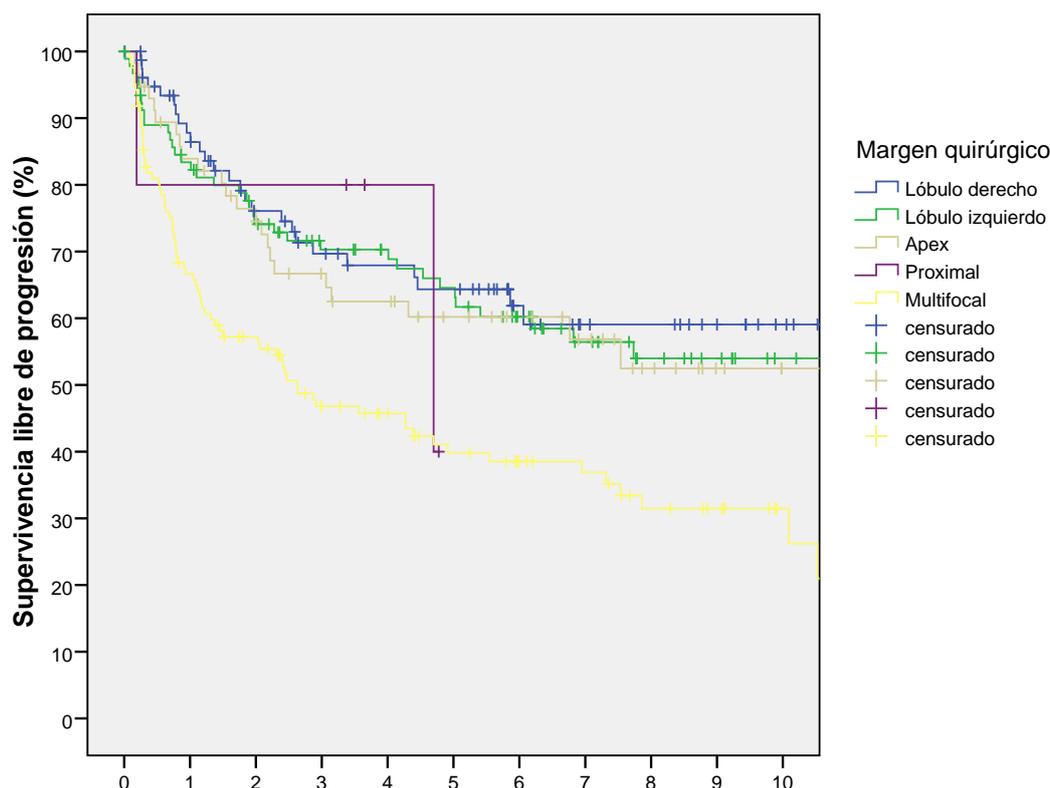
	SLPB (%)	SLPB 5 años (%)	SLPB 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
<i>L. dcho.</i>	67	64 \pm 5	59 \pm 6	35	6
<i>L. izq.</i>	60	63 \pm 5	54 \pm 6	44	10
<i>Apex</i>	59	60 \pm 6	52 \pm 7	25	2
<i>Proximal</i>	60	80 \pm 17	40 \pm 29	2	0
<i>Multifocal</i>	37	39 \pm 4	26 \pm 6	32	6

SLPB; supervivencia libre de progresión.

NS; no significativo, p>0,05.

Mediana de SLPB en afectación multifocal de 2,6 años, IC 95% (0,9 – 4,3).

Se han excluido 25 pacientes con afectación ganglionar.



Multifocalidad Vs Resto: $p < 0,001$

Reagrupamos a los pacientes en dos grupos, unifocal y multifocal. La supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB) a 5 y 10 años es de $(62 \pm 3$ y $55 \pm 3)$ para el grupo unifocal, y $(39 \pm 4$ y $26 \pm 6)$ para el grupo multifocal, ($p < 0,000$). *Figura 4.10.2.1*

Figura 4.10.2.1. Supervivencia libre de progresión bioquímica en margen pormenorizado. Unifocal vs multifocal.

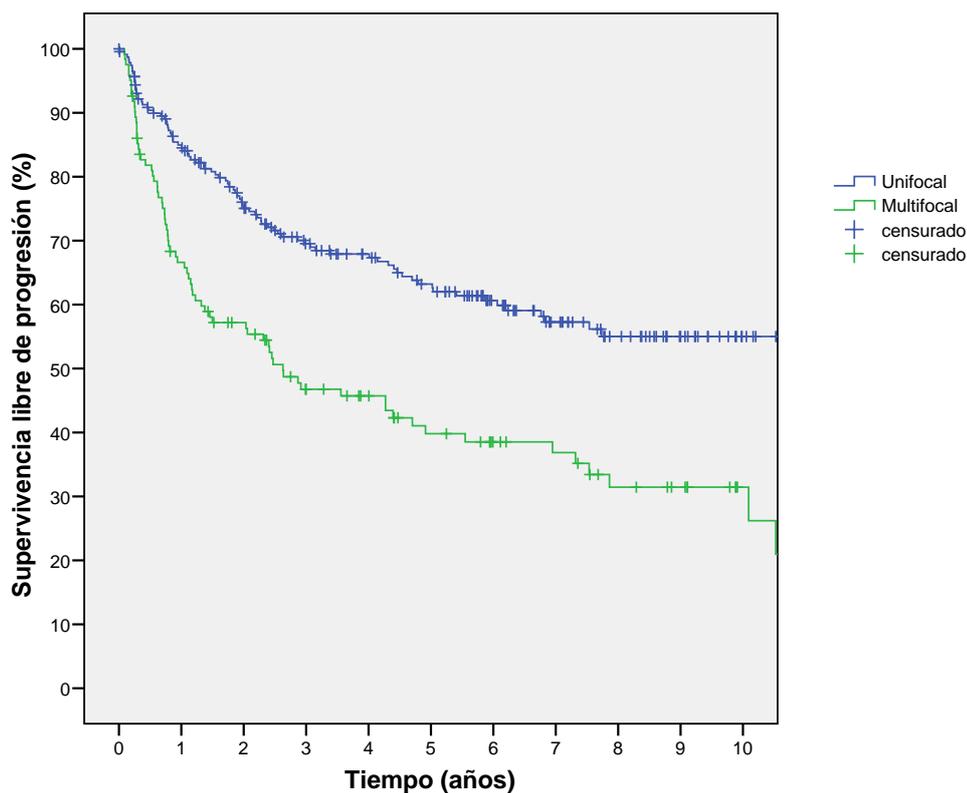
	SLPB (%)	SLPB 5 años (%)	SLPB 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
Unifocal	62	62 ± 3	55 ± 3	104	18
Multifocal	37	39 ± 4	26 ± 6	32	6

SLPB; supervivencia libre de progresión.

NS; no significativo, $p > 0,05$.

Mediana de SLPB en afectación multifocal de 2,6 años, IC 95% (0,9 – 4,3).

Se han excluido 25 pacientes con afectación ganglionar.



$p < 0,000$

4.10.3. Factores influyentes en la SLPB de los pacientes con márgenes afectados. Estudio univariado y multivariado.

En el estudio multivariado del conjunto de pacientes con márgenes afectados (excluidos los N+): margen quirúrgico multifocal es un factor predictor independiente en la SLPB (HR: 2,2; IC 95% 1,4-3,4 $p=0,001$), junto con PSA inicial, Resonancia Magnética que indica T3 y Gleason patológico 7-10. *Tabla 4.10.3.*

Tabla 4.10.3. Análisis univariado y multivariado de factores influyentes en la SLPB de los pacientes con márgenes afectados.

	Univariado			Multivariado		
	HR	HR, IC 95%	$P \leq a$	HR	HR, IC 95%	$P \leq a$
<i>PSA inicial (ng/ml)</i>	1,04	1,03 - 1,05	,000	1,03	1,01 - 1,04	,000
<i>PSA > 15 (ng/ml)</i>	2,6	1,9 - 3,5	,000			NS
<i>T2 vs T1c</i>	1,7	1,2 - 2,3	,001			NS

<i>RNM T3 vs T2</i>	2,8	1,6 – 4,9	,000	2,3	1,4 – 3,8	,000
<i>D'Amico alto riesgo</i>	3	2,1 – 4,1	,000			NS
<i>Multifocal vs Unifocal</i>	2	1,4 – 2,7	,000	2,2	1,4 – 3,4	,001
<i>PT3b</i>	2,4	1,7 – 3,3	,000			NS
<i>Gleason patológico 7 - 10</i>	2	1,4 – 2,8	,000	1,9	1,1 – 3,3	,01

^a p < 0,05

NS = No Significativo, p>0,05.

HR; hazard ratio.

Se han excluido del estudio los pacientes con afectación ganglionar.

4.10.4. Estudio del grupo pT2 con márgenes afectados. Valor pronóstico de la multifocalidad en pT2(+).

Características clínico-patológicas de los pacientes pT2(+) unifocal y multifocal.

De los 164 pacientes pT2 y márgenes afectados, 119 (72,6%) tienen afectación unifocal; (41 (34,5%) tienen afectación unifocal a expensas del lóbulo derecho 35 (29,4%) tienen afectación unifocal en lóbulo izquierdo, 40 (33,6%) afectación unifocal a nivel del ápex, 3 (2,5%) afectación unifocal proximal sin llegar a tocar el cuello vesical) y 45 (27,4%) presentan afectación multifocal. Los pT2(+) unifocal no evidencian diferencias significativas en ninguna de las variables clínico-patológicas cuando se comparan con el grupo pT2(+) multifocal. *Tabla 4.10.4.*

Tabla 4.10.4. Características clínico-patológicas de los 164 pT2(+) en función de la focalidad de los márgenes.

	Unifocal	Multifocal	P ≤ ^a
	119 (72,6%)	45 (27,4%)	
<u>Variables clínicas</u>			
<i>Edad (años)</i>	64 ± 6,7	63 ± 6,5	,3
<i>PSA inicial (ng/ml)</i>	9,8 ± 6,9	13 ± 16,1	,3

<i>Tacto rectal sospechoso</i>	43 (36,1)	12 (26,7)	,3
<i>Diagnóstico por biopsia (T1c)</i>	73 (61,3)	34 (75,5)	,09
<i>Gleason clínico</i>			
2-6	86 (72,2)	34 (75,5)	
7	24 (20,2)	8 (17,7)	
8-10	9 (7,5)	3 (6,7)	,8
<i>Estadio clínico criterios D'Amico</i>			
T1a-c	65 (54,6)	27 (60)	
T2a-b	48 (40,3)	14 (31)	
T2c	6 (5)	4 (8,9)	,3
<i>Grupos de riesgo D'Amico</i>			
<i>Bajo riesgo</i>	40 (33,6)	20 (44,4)	
<i>Riesgo Intermedio</i>	64 (53,8)	20 (44,4)	
<i>Alto riesgo</i>	15 (12,6)	5 (11,1)	,3
<u>Variables patológicas</u>			
<i>Margen quirúrgico pormenorizado</i>			
Lóbulo derecho	41 (34,5)	0 (0)	
Lóbulo izquierdo	35 (29,4)	0 (0)	
Apex	40 (33,6)	0 (0)	
Proximal	3 (2,5)	0 (0)	
Varias localizaciones	0 (0)	45 (100)	,000
<i>Afectación ganglionar</i>	1 (0,8)	0 (0)	1
<i>Ki-67</i>	7,2 ± 7,9	9,6 ± 10	,4
<i>Gleason patológico</i>			
2-6	74 (62,2)	23 (51,1)	
7	28 (23,5)	14 (31,1)	
8-10	17 (14,3)	8 (17,8)	,3
<u>Complicaciones</u>			
<i>Estenosis uretro-vesical</i>	5 (4,2)	3 (6,7)	,6
<i>Daño rectal</i>	0 (0)	0 (0)	
<i>Incontinencia</i>	31 (26)	8 (17,8)	,3
<u>Seguimiento (años)</u>			

Media	6,5 ± 2,9	6 ± 2,8
Mediana	6,6 (0,7 – 13,2)	5,9 (1,4 – 11,2)

^a p < 0,05

Datos presentados como media ± desviación estándar (DE) o número (%).

La inmunotinción para el marcador Ki-67 se ha realizado en 43 pT2(+); 35 pT2(+) unifocal y 10 pT2(+) multifocal.

La significación estadística para la comparación de medias de las variables Edad, PSA inicial y Ki-67 se ha determinado mediante el test no paramétrico U de Mann Whitney.

4.10.5. Estudio de SLPB del grupo de pacientes pT2 con márgenes afectados unifocal y multifocal.

El grupo con márgenes en varias localizaciones presenta a 5 y 10 años peores tasas de SLPB.

Figura 4.10.5. Supervivencia libre de progresión bioquímica en pT2(+). Unifocal vs multifocal.

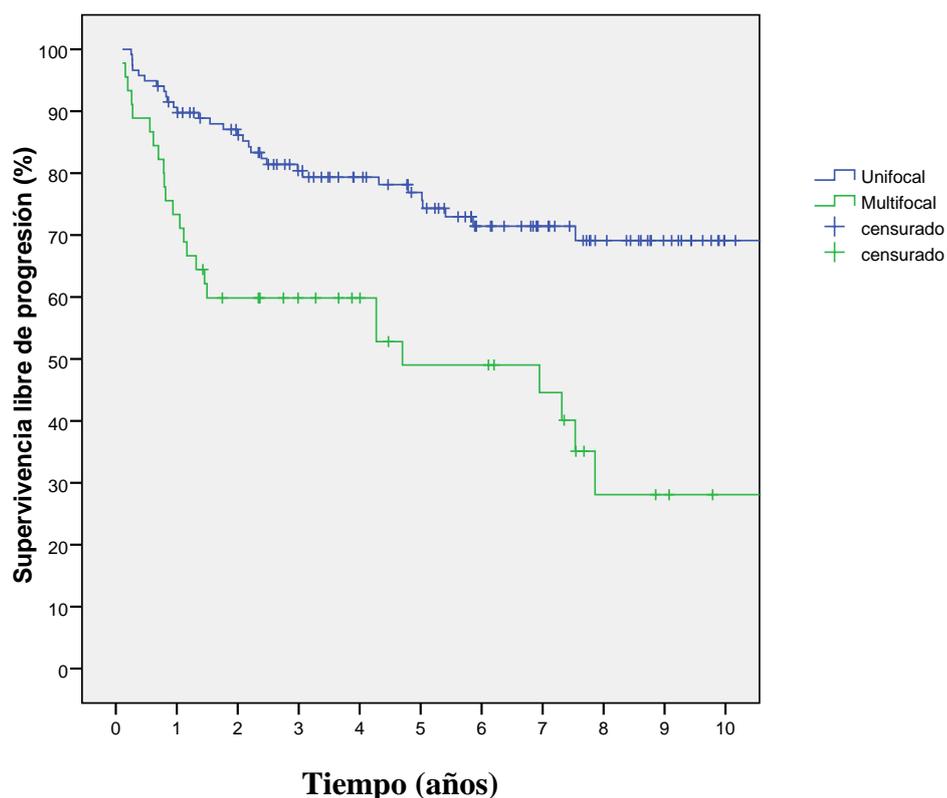
	SLPB (%)	SLPB 5 años (%)	SLPB 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
Unifocal	74	75 ± 4	69 ± 5	59	30
Multifocal	44	49 ± 5	28 ± 9	13	1

SLPB; supervivencia libre de progresión.

NS; no significativo, p>0,05.

Mediana de SLPB en afectación multifocal de 4,7 años, IC 95% (0 – 10,4).

Se han excluido 1 paciente con afectación ganglionar.



$p < 0,000$

4.10.6. Factores influyentes en la SLPB del grupo pT2(+). Estudio univariado y multivariado.

En el estudio multivariado son influyentes en la SLPB de los 164 pT2 con márgenes(+): la afectación multifocal (HR: 3,4; IC 95% 1,7-6,9 $p < 0,000$) y el PSA (HR: 1,03; IC 95% 1,02-1,05 $p < 0,000$) siendo el mejor punto de corte el PSA > 15 ng/ml (HR: 3,7; IC 95% 2,1-6,6 $p < 0,000$). *Tabla 4.10.6.*

Tabla 4.10.6. Análisis univariado y multivariado de factores influyentes en la SLPB de los pacientes pT2 márgenes afectados.

	Univariado			Multivariado		
	HR	HR, IC 95%	$P \leq^a$	HR	HR, IC 95%	$P \leq^a$
<i>PSA inicial (ng/ml)</i>	1,04	1,03 - 1,06	,000	1,03	1,02 - 1,05	,000
<i>PSA > 15 (ng/ml)</i>	4	2 - 8,2	,000	3,7	2,1 - 6,6	,000
<i>RNM T3</i>	3,2	1,4 - 7,3	,04			NS

<i>D'Amico alto riesgo</i>	3,3	1,3 – 8,5	,01			NS
<i>Multifocal vs Unifocal</i>	2,8	1,6 – 4,8	,000	3,4	1,7 – 6,9	,000
<i>Gleason patológico 7 - 10</i>	2,1	1,1 – 4,1	,02			NS

^a p < 0,05

NS = No Significativo, p>0,05.

HR; hazard ratio.

RNM T3; Resonancia magnética que indica T3. La Resonancia se ha realizado en el 69,5% de los pacientes, (114 de 164 pacientes pT2 márgenes afectados).

Se ha excluido del estudio 1 paciente pT2(+) con afectación ganglionar. (N=163).

4.10.7. Modelo de riesgo de SLPB en pT2(+).

Grupos de Riesgo: Realizando pruebas múltiples con las variables de influencia independiente, con modelos de Cox el mejor modelo de riesgo se deriva de utilizar Afectación multifocal y PSA >15 ng/ml, dando el valor de uno a cada variable presente. Se forman dos grupos:

Grupo 1 (0 variables presentes): Formado por pT2(+) con afectación unifocal y PSA<15 ng/ml. Son el 62,9% de los 164 pacientes. Su SLPB es 81±4,4 y 77,4±4,9 (5 y 10 años).

Grupo 2 (1-2 variables presentes): Formado por pT2(+) con afectación multifocal, PSA>15 ng/ml o ambas. Son el 37,1% restante. La SLPB a 5 y 10 años es de 46,3±6,9 y 26,8±7,4.

La SLPB es significativamente diferente entre los dos grupos (p<0,000). *Figura 4.10.7.1.*

Figura 4.10.7.1. Supervivencia libre de progresión bioquímica en pT2(+). Grupo 1 (0 variables) (62,9%) vs Grupo 2 (1-2 variables) (37,1%).

	SLPB (%)	SLPB 5 años (%)	SLPB 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
Grupo 1	81	81 ± 4	77 ± 4	50	4
Grupo 2	39	46 ± 6	26 ± 7	18	1

SLPB; Supervivencia Libre de Progresión.

NS; no significativo, p>0,05.

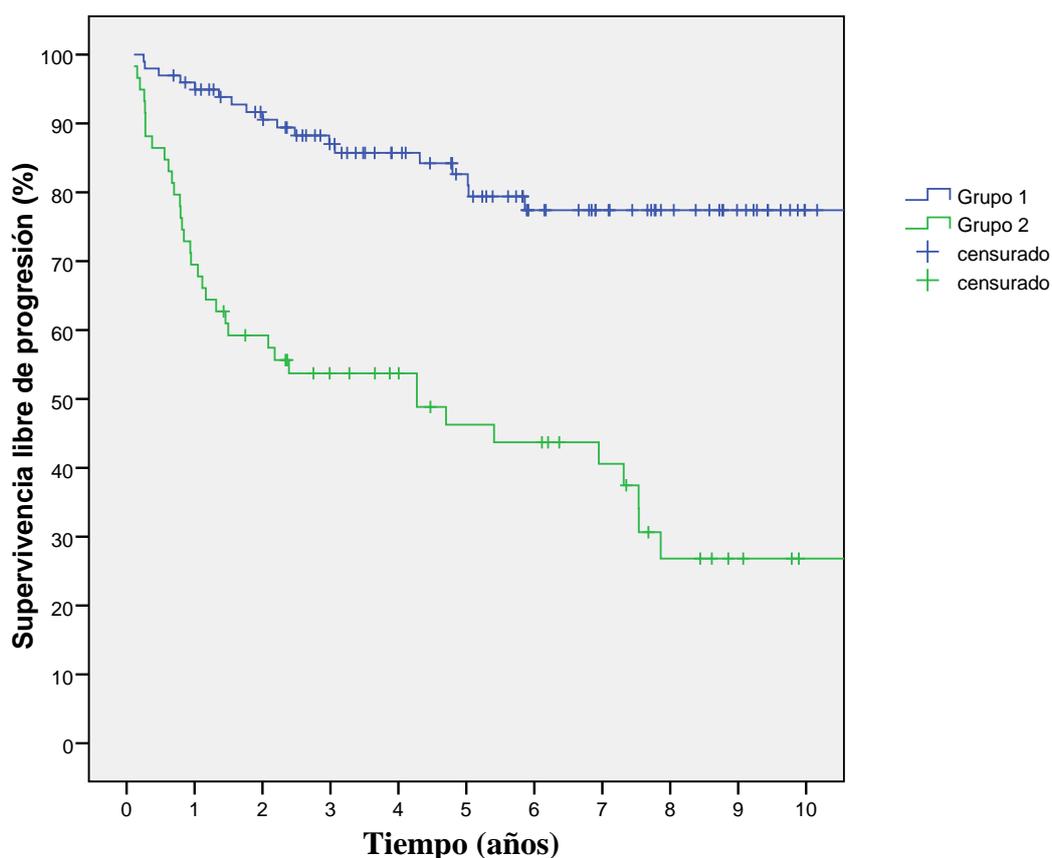
Mediana de SLPB en afectación multifocal de 4,2 años, IC 95% (0,6 – 7,8).

Variables influyentes; PSA>15 ng/ml, Afectación multifocal.

Se han excluido 1 paciente con afectación ganglionar.

Grupo 1; pT2(+) con afectación unifocal y PSA<15 ng/ml.

Grupo 2; pT2(+) con afectación multifocal, PSA>15 ng/ml o ambas.



$p < 0,000$

El modelo explica significativamente mejor la SLPB que cualquiera de las variables individuales.

La SLPB del Grupo 1 es similar a la de los pacientes pT2 con márgenes (-), ($p=0,242$). Por lo que en estos pacientes los márgenes pueden considerarse como falsos positivos.

El Grupo 2 tampoco tiene diferencias significativas con pT3 y márgenes (+), ($p=0,637$). Por lo que este grupo puede considerarse infraestadiado. *Figura 4.10.7.2*, de manera que los márgenes afectados en pT2 no siempre tienen carácter pronóstico.

Figura 4.10.7.2. Supervivencia libre de progresión bioquímica; pT2(-) vs pT2(+) unifocal vs pT2(+) multifocal vs pT3(+).

	SLPB (%)	SLPB 5 años (%)	SLPB 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
pT2(-)	83	87 ± 1	79 ± 2	393	126
Grupo 1	81	81 ± 4	77 ± 4	50	4
Grupo 2	39	46 ± 6	26 ± 7	18	1
pT3(+)	43	44 ± 3	36 ± 3	82	27

SLPB; supervivencia libre de progresión.

NS; no significativo, $p > 0,05$.

Mediana de SLPB en Grupo 2 de 4,2 años, IC 95% (0,6 – 7,8).

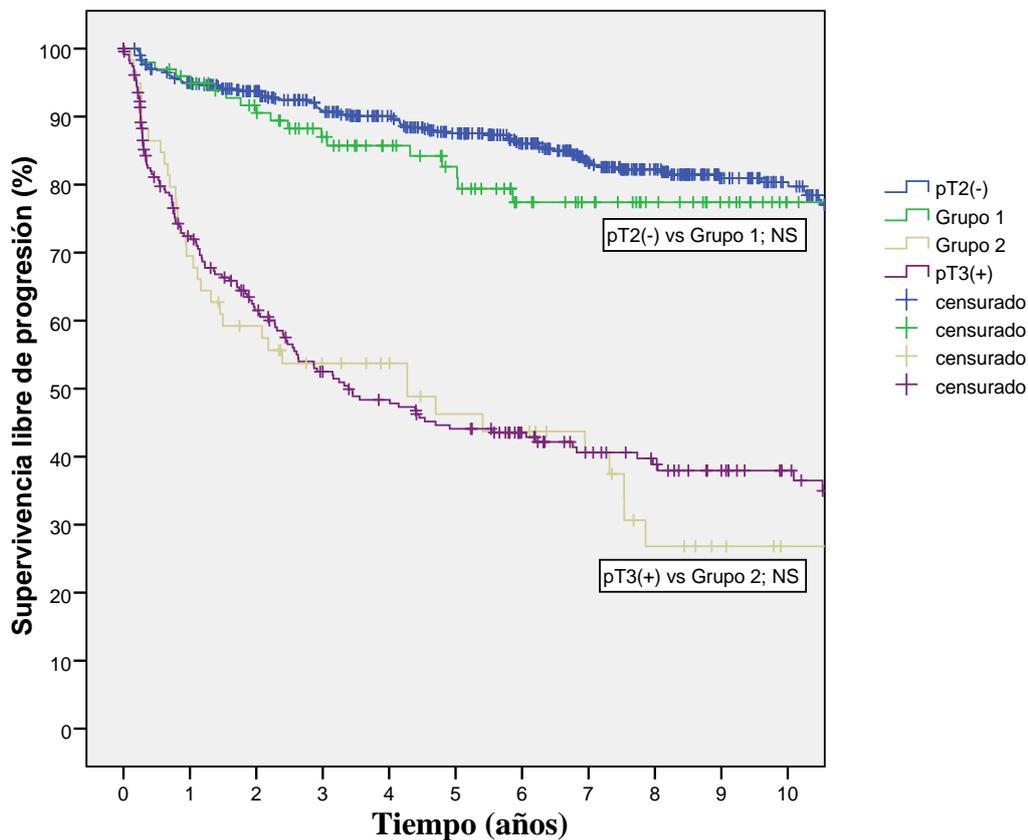
Mediana de SLPB en pT3(+) de 3,3 años, IC 95% (2 – 4,7).

Variables influyentes; PSA > 15 ng/ml, Afectación multifocal.

Se han excluido los pacientes con afectación ganglionar.

Kaplan Meier. Análisis por parejas sobre los estratos.

		pT2(-)		Grupo 1 pT2(+)		Grupo 2 pT2(+)		pT3(+)	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mante-Cox)	pT2 (-)			1,368	,242	106,250	,000	186,720	,000
	Grupo 1 pT2(+)	1,368	,242			32,410	,000	36,133	,000
	Grupo 2 pT2(+)	106,250	,000	32,410	,000			0,222	,637
	pT3(+)	186,720	,000	36,133	,000	0,222	,637		



4.10.8. Estudio del grupo pT3 con márgenes afectados. Valor pronóstico de la multifocalidad en pT3(+).

Características clínico-patológicas de los pacientes pT3(+) unifocal y multifocal.

De 241 pacientes pT3 con afectación de márgenes se incluye la localización y el número en 220 pacientes, de los cuales 132 (60%) presentan afectación unifocal (48 (36,4%) tienen

afectación unifocal a expensas del lóbulo derecho; 63 (47,8%) tienen afectación unifocal en lóbulo izquierdo, 18 (13,6%) afectación unifocal a nivel del ápex, 3 (2,3%) afectación unifocal proximal sin llegar a tocar el cuello vesical) y 88 (40%) afectación multifocal. Los pT3(+) unifocal no evidencian diferencias significativas en ninguna de las variables histopatológicas cuando se comparan con el grupo pT3(+) multifocal. *Tabla 4.10.8.*

Tabla 4.10.8 Características clínico-patológicas de los pT3(+) en función de la focalidad de los márgenes.

	Unifocal	Multifocal	$P \leq^a$
	132 (60%)	88 (40%)	
VARIABLES CLÍNICAS			
<i>Edad</i>	65,1 ± 6,2	63,4 ± 7,4	,1
<i>PSA inicial</i>	14,9 ± 11,7	17,3 ± 12,5	,09
<i>Tacto rectal sospechoso</i>	77 (58,3)	55 (63,2)	,5
<i>Diagnóstico por biopsia (T1c)</i>	60 (45,5)	38 (43,6)	,8
<i>Gleason clínico</i>			
2-6	73 (55,3)	40 (45,5)	
7	25 (18,9)	27 (30,6)	
8-10	34 (25,7)	21 (23,8)	,1
<i>Estadio clínico criterios D'Amico</i>			
T1a-c	55 (41,6)	29 (33)	
T2a-b	52 (39,4)	36 (41)	
T2c	25 (18,9)	23 (26)	,3
<i>Grupos de riesgo D'Amico</i>			
Bajo riesgo	16 (11,8)	11 (12,5)	
Riesgo Intermedio	62 (47,2)	34 (38,6)	
Alto riesgo	54 (40,9)	43 (48,8)	,4
VARIABLES PATOLÓGICAS			
<i>Margen quirúrgico pormenorizado</i>			
Lóbulo derecho	48 (36,4)	0 (0)	
Lóbulo izquierdo	63 (47,8)	0 (0)	
Apex	18 (13,6)	0 (0)	
Proximal	3 (2,3)	0 (0)	
Varias localizaciones	0 (0)	88 (100)	,000

<i>Afectación ganglionar</i>	13 (9,8)	11 (12,6)	,5
<i>Afectación vesícula seminal</i>	39 (29,5)	34 (39)	,1
<i>Ki-67</i>	9,4 ± 13,7	12,5 ± 14,8	,07
<i>Gleason patológico</i>			
2-6	40 (30,3)	23 (26,1)	
7	41 (31,1)	29 (33)	
8-10	51 (38,6)	36 (40,9)	,8
<u>Complicaciones</u>			
<i>Estenosis uretro-vesical</i>	11 (8,3)	9 (10,3)	,6
<i>Daño rectal</i>	1 (0,8)	2 (2,3)	,5
<i>Incontinencia</i>	39 (29,5)	31 (35,6)	,3
<u>Seguimiento (años)</u>			
<i>Media</i>	7,8 ± 3,8	7,7 ± 3,6	
<i>Mediana</i>	7,2 (0,01 – 15,6)	8,2 (0,2 – 15,7)	

^a p < 0,05

Datos presentados como media ± desviación estándar (DS) o número (%).

La inmunotinción para el marcador Ki-67 se ha realizado en 106 pT3(+); 59 pT3(+) unifocal y 47 pT3(+) multifocal.

La significación estadística para la comparación de medias de las variables Edad, PSA inicial y Ki-67 se ha determinado mediante el test no paramétrico U de Mann Whitney.

4.10.9. Estudio de SLPB del grupo de pacientes pT3 con márgenes afectados unifocal y multifocal.

A 5 y 10 años, los pT3(+) unifocal presentan la misma SLPB que los pT3(+) con afectación multifocal. *Figura 4.10.9.*

Figura 4.10.9. Supervivencia libre de progresión bioquímica en pT3(+). Unifocal vs multifocal.

	SLPB (%)	SLPB 5 años (%)	SLPB 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
<i>Unifocal</i>	54	51 ± 5	47 ± 6	35	13
<i>Multifocal</i>	43	41 ± 7	27 ± 12	13	3

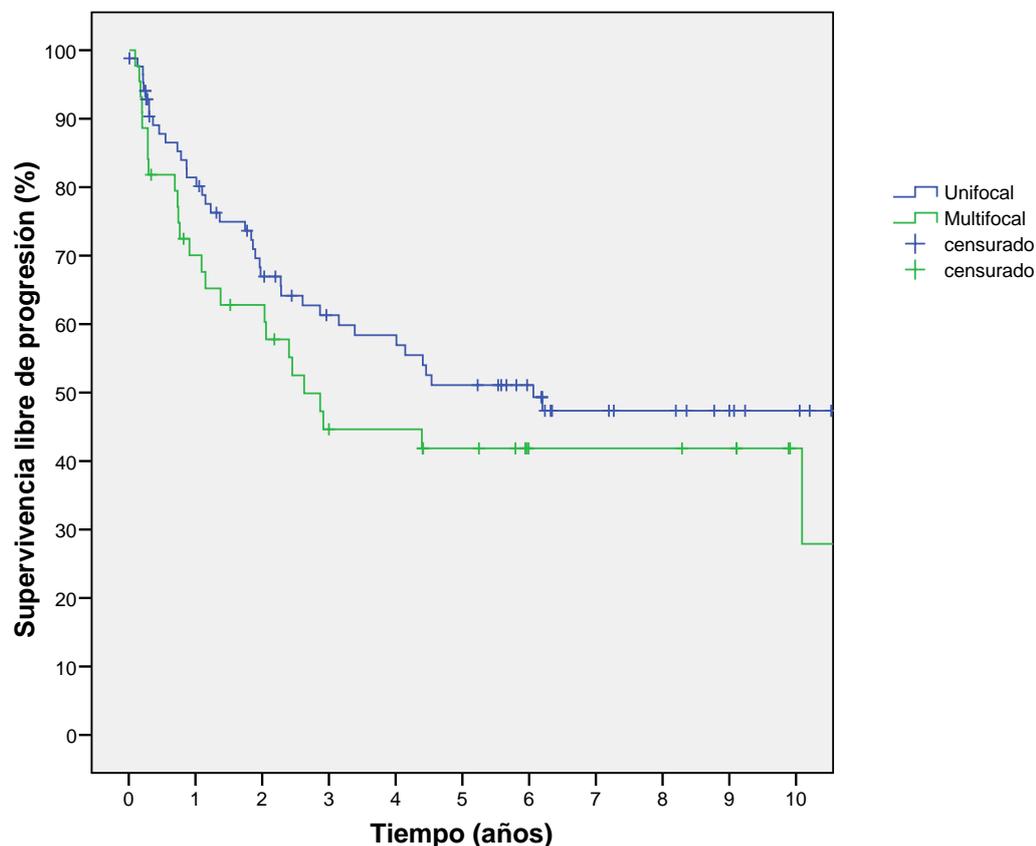
SLPB; supervivencia libre de progresión.

NS; no significativo, $p > 0,05$.

Mediana de SLPB en afectación multifocal de 2,6 años, IC 95% (1,8 – 3,3).

Se ha excluido del estudio 24 pacientes pT3(+) con afectación ganglionar.

Se ha excluido del estudio 73 pacientes pT3(+) con afectación de vesícula seminal
N=131.



$p=0,183$

4.10.10. Factores influyentes en la SLPB del grupo pT3(+). Estudio univariado y multivariado.

En el estudio multivariado son influyentes en la SLPB de los 131 pT3 con márgenes(+)(excluidos pT3(+)N1 y pT3b(+)): el PSA (HR: 1,03; IC 95% 1,01-1,05 $p < 0,001$), RMN que indica T3 (HR: 2,4; IC 95% 1,1 – 5,5 $p < 0,02$) y Gleason patológico 8-10 (HR: 2,5; IC 95% 1,5 – 4,2 $p < 0,000$). *Tabla 4.10.10.* Margen multifocal no es influyente en la SLPB de los pT3(+), por lo que en los pacientes con afectación extracapsular y márgenes afectados, el número y la localización de los mismos tienen escaso valor pronóstico en la SLPB.

Tabla 4.10.10. Análisis univariado y multivariado de factores influyentes en la SLPB de los pacientes pT3 márgenes afectados.

	Univariado			Multivariado		
	HR	HR, IC 95%	$P \leq^a$	HR	HR, IC 95%	$P \leq^a$
<i>PSA inicial (ng/ml)</i>	1,03	1,01 - 1,05	,003	1,03	1,01 - 1,05	,001
<i>PSA > 15 (ng/ml)</i>	1,8	1,1 - 3,1	,01			NS
<i>RNM T3</i>	2,4	1,1 - 5,2	,02	2,4	1,1 - 5,5	,02
<i>D'Amico alto riesgo</i>	1,9	1,3 - 2,9	,000			NS
<i>Multifocal vs Unifocal</i>			NS			NS
<i>Gleason patológico 8 - 10</i>	2,2	1,3 - 3,6	,001	2,5	1,5 - 4,2	,000

^a $p < 0,05$

NS = No Significativo, $p > 0,05$.

HR; Hazard Ratio.

RNM T3; Resonancia magnética que indica T3. La Resonancia se ha realizado en el 45,9% de los pacientes, (101 de 220 pacientes pT3 márgenes afectados).

Se ha excluido del estudio 24 pacientes pT3(+) con afectación ganglionar.

Se ha excluido del estudio 73 pacientes pT3(+) con afectación de vesícula seminal.

N=131.

4.11. Estudio de la supervivencia cáncer-específica.

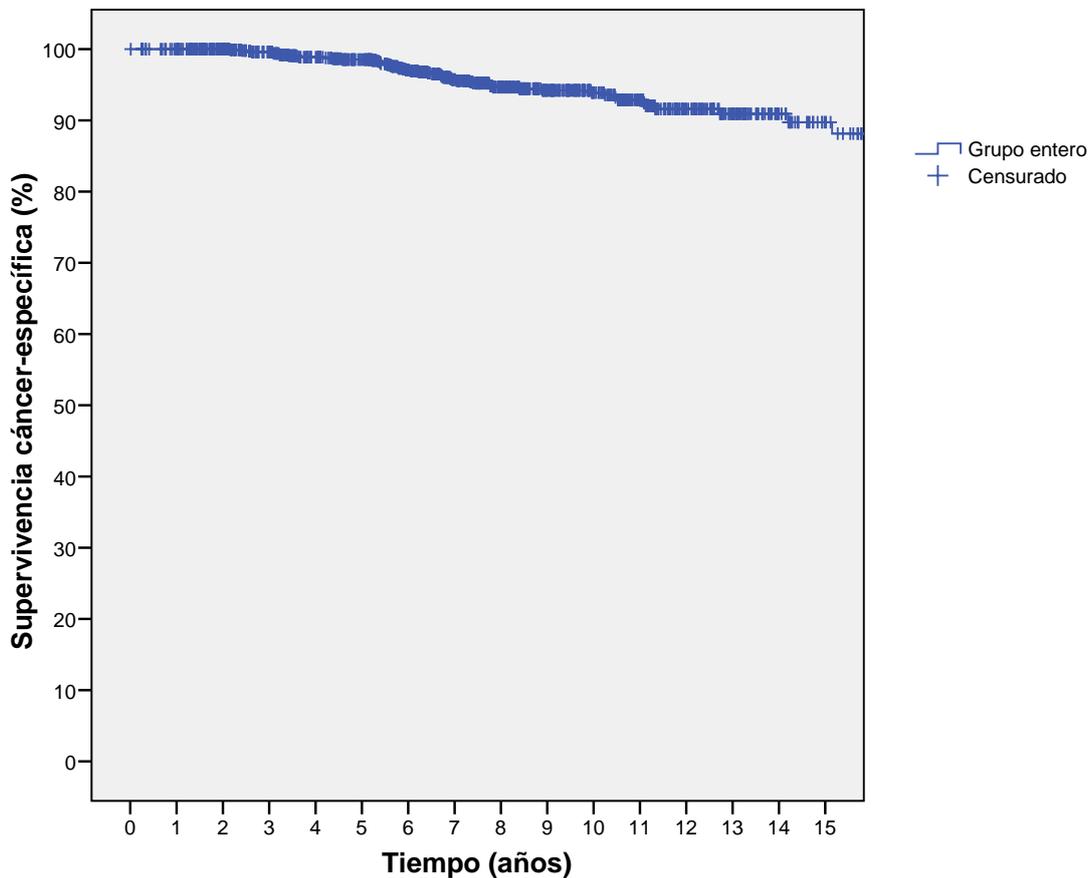
4.11.1. Supervivencia cáncer-específica de todo el grupo.

	Muerte ca.P (%)	SE a 5 años (%)	SE a 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
1989-2009	5	98 ± 0,4	93 ± 1	854	290

SE, supervivencia cáncer-específica.

NS, no significativo $p > 0,05$.

Se han excluido 4 pacientes pT4 y 50 N(+). (N=1.078).



4.11.2. Supervivencia cáncer-específica para los pacientes tratados durante los períodos 1.989-1.999 y 2.000-2.009.

Aunque no se trate del objetivo principal, en la evolución del tipo de paciente candidato a prostatectomía radical también se comprueba que la supervivencia específica es también significativamente peor en el primer grupo con 17,7% de fallecimientos por cáncer de próstata frente a 1,5% de fallecimientos en el segundo grupo. La supervivencia cáncer específica del primer grupo (1.989-1.999) es 96,3% (IC 95% 95,1–97,5%) a 5 años, con 228 pacientes en riesgo, y 86,5% (IC 95% 84,2–88,8) a 10 años, con 179 pacientes en riesgo; respectivamente. La SCE del segundo grupo (2.000-2.009) a 5 años es 99,3% (IC 95% 99,0–99,6), con 665 pacientes en riesgo, y 97,7% (IC 95% 97,0–98,4) a 10 años, con 317 pacientes en riesgo (log-rank, $p < 0,000$).

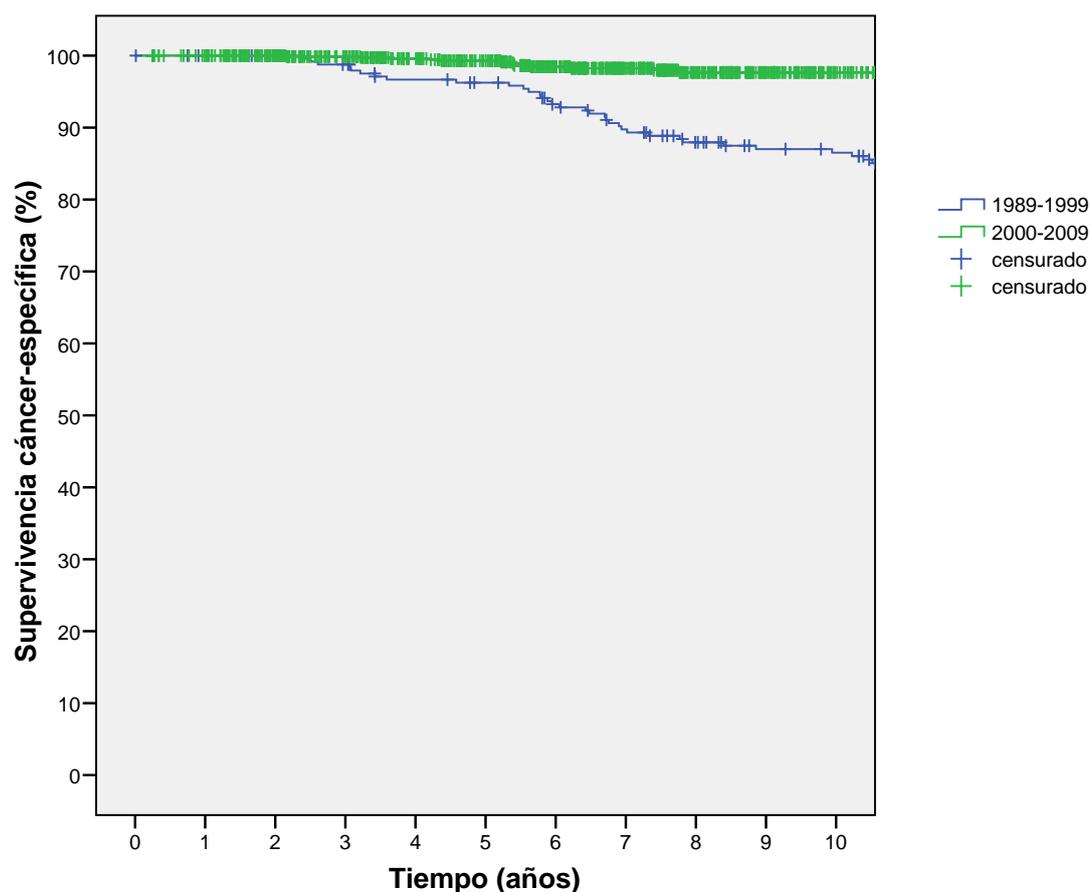
Figura 4.11.2. Supervivencia cáncer específica para los pacientes tratados durante los periodos 1989-1999 y 2000-2009.

	Muertes Ca. (%)	SE a 5 años (%)	SE a 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
1989-1999	17,7	96 ± 1	86 ± 2	228	179
2000-2009	1,5	99 ± 0,3	97 ± 0,7	665	317

Muertes Ca., muertes por cáncer de próstata.

SE, supervivencia cáncer-específica.

NS, no significativo $p > 0,05$.



$p < 0,000$

4.11.3. Análisis multivariado de factores influyentes en la supervivencia específica de todo el grupo.

	Univariado			Multivariado		
	HR	HR, IC 95%	$P \leq^a$	HR	HR, IC 95%	$P \leq^a$
<i>PSA inicial (ng/ml)</i>	1,03	1,02 – 1,04	,000	1,02	1,001 - 1,03	,03
<i>PSA (ng/ml) <10</i>	1					
<i>10-20</i>	1,3	0,6 – 2,6	NS			NS
<i>>20</i>	3,8	2 – 7,1	,000	1,8	1,02 – 3,3	,04
<i>T2 vs T1</i>	2,8	1,5 – 5,1	,001	2	1,1 – 3,9	,03
<i>Biopsia bilateral</i>	1,7	0,7 – 4,1	NS			NS

Gleason clínico 2-6	1						
7	2,1	0,9 – 4,6	NS				NS
8-10	5	2,7 – 9,2	,000				NS
Margen patológico	2,6	1,5 – 4,5	,000				NS
PT2	1						
PT3a	1,9	0,9 – 4,1	NS				
PT3b	7,9	4,3 – 14,5	,000	4	2,2 – 7,4		,000
Ki-67	1,03	1,01 – 1,06	,05				NS
PSA-DT <3 meses	11,2	3 – 45	,001	16	3,5 – 74		,000
PSA-DT <6 meses	9,9	2 – 49	,005				NS
Gleason patológico 2-6	1						
7	1,5	0,7 – 3,2	NS				
8-10	5,9	3,1 – 11,2	,000	2,6	1,4 – 4,7		,002

^a p < 0,05

HR = Hazard Ratio.

NS = No Significativo.

Se han excluido 4 pacientes pT4 y 50 N(+). (N=1.078).

4.12. Tratamiento antiandrogénico por progresión bioquímica. Factores influyentes en la resistencia a la castración.

Es fundamental conocer los factores clínico-patológicos predictores del tiempo hasta resistencia a castración (RAC) y hasta la muerte.

El trabajo que presentamos estudia los factores clínico-patológicos influyentes en el tiempo hasta RAC y hasta la muerte, en 159 pacientes (de una serie de 1.132 pacientes tratados con prostatectomía radical) con PB posterior tratados de forma inmediata con BA.

Analizamos retrospectivamente la serie de pacientes con cáncer de próstata estadio clínico T1-T2 de acuerdo con los criterios TNM, tratados mediante prostatectomía radical en nuestro centro entre Enero de 1.989 y Diciembre de 2.012.

De toda la serie, 371 evidencian PB. Se excluyen los pacientes con afectación ganglionar. Se incluyen solo los pacientes que reciben tratamiento en régimen de rescate permaneciendo finalmente 313 para estudio. De los 313 (23,9%) pacientes con PB; 91 (29,1%) reciben solo RTP, 63 (20,1%) RTP más BA concomitante y 159 (50,8%) reciben solo BA. Analizamos únicamente los 159 que reciben BA de rescate, de los cuales 77 han desarrollado RAC.

El criterio para la elección de un determinado tratamiento de rescate dependió de la decisión personal de cada médico responsable. Se ha considerado resistente a castración al paciente con elevación progresiva de los niveles séricos de PSA a pesar de mantener tratamiento con BA, de acuerdo con los criterios de las guías de la Canadian Urological Association⁴⁷ de 2013.

Siguiendo las directrices del PSA Working Group definimos la recidiva bioquímica de PSA como aquella determinación de PSA $\geq 0,4$ ng/ml⁴⁶ (Hybritech®) obtenida al menos 30 días tras la cirugía, y confirmada posteriormente con un valor igual o superior.

Para el cálculo del tiempo de doblamiento de PSA (PSA-DT en meses) se ha recogido un mínimo de dos determinaciones de PSA (ng/ml) tras la PB, y se ha calculado mediante la fórmula; $\text{Ln } 2 \times \text{DT} / \text{Log PSA}_2 - \text{Log PSA}_1$. Con estos valores también se calcula la velocidad de crecimiento del PSA en ng/ml/año. $V = \text{PSA}_1 + 2^{1/\text{DT}}$.

También hemos estudiado la expresión de Ki-67. En el año 2.000⁴⁴ pusimos de manifiesto la relación de Ki-67 con un peor estadio y pronóstico en pacientes operados. Queremos valorar si esa tendencia se confirma en pacientes con RAC. Desde entonces la determinación de Ki-67 se ha realizado en 99 (de los 159 con BA) pacientes.

Los objetivos principales han sido:

1. Estudio del tiempo desde la cirugía hasta resistencia a castración y los factores clínico-patológicos influyentes.
2. Estudio del tiempo hasta la muerte desde la resistencia a castración y los factores influyentes.

4.12.1. Estudio descriptivo del grupo tratado con bloqueo androgénico por progresión bioquímica.

La media y la mediana de tiempo hasta PB de los pacientes tratados con BA es de 27 meses y 14 meses. La mediana de seguimiento de todo el grupo (159 pacientes) es de 9,2 años. Para los 82 pacientes en PB sin RAC ha sido de 9,2 años y de 7,7 años para los 77 con RAC.

Las características clínico-patológicas de los pacientes estudiados y las diferencias entre los que no llegan a hacerse resistentes a castración y los que sí lo hacen a lo largo del estudio se resumen en la *tabla 4.12.1*.

Tabla 4.12.1. Características clínico-patológicas de pacientes prostatectomizados en tratamiento con bloqueo androgénico por progresión bioquímica, sin y con resistencia a castración (RAC).

	Pacientes en PB	No RAC	RAC	$P \leq^a$
	159 (100%)	82 (51,6%)	77 (48,4%)	
<u>Variables clínicas</u>				
<i>Edad (años)</i>	64,4 ± 6,1	64,6 ± 5,8	63,4 ± 6,7	,1
<i>PSA inicial (ng/ml)</i>	18,8 ± 15,5	18,2 ± 15,3	20,2 ± 16,7	,3
<i>IMC (kg/m²)</i>	28,1 ± 4	27,8 ± 3,7	28,2 ± 4,6	,8
<i>Tacto rectal sospechoso</i>	90 (56,6)	40 (58,7)	50 (65)	,09
<i>Diagnóstico por biopsia (T1c)</i>	60 (37,7)	32 (39)	28 (36,3)	,4
<i>Gleason clínico</i>				
2-6	88 (55,3)	39 (47,6)	49 (63,6)	
7	35 (22)	25 (30,5)	10 (13)	
8-10	36 (22,6)	18 (21,9)	18 (23,4)	,09
<i>Estadio clínico</i>				
T1a-c	56 (35,2)	34 (41,5)	22 (28,6)	
T2a-b	62 (38,9)	35 (42,7)	27 (35)	

T2c	41 (25,8)	13 (15,8)	28 (36,3)	,000
<i>D'Amico alto riesgo</i>	93 (58,5)	45 (54,8)	48 (62,3)	,2
<u>VARIABLES PATOLÓGICAS</u>				
<i>Estadio patológico</i>				
pT2	89 (40)	29 (35,3)	16 (20,7)	
pT3	74 (33,4)	33 (40,2)	22 (28,6)	
pT3b	59 (26,6)	20 (24,4)	39 (50,6)	,003
<i>Margen quirúrgico afectado</i>	97 (61)	52 (63,4)	45 (58,4)	,8
<i>Gleason patológico</i>				
2-6	54 (33,9)	22 (26,8)	32 (41,5)	
7	49 (30,8)	34 (41,4)	15 (19,4)	
8-10	56 (35,2)	26 (31,7)	30 (39)	,04
<u>ESTADO</u>				
<i>Vivo y en progresión</i>	101 (63,5)	77 (93,9)	24 (31,2)	
<i>Muerto por Ca. Próstata</i>	47 (29,5)	0 (0)	47 (61)	
<i>Muerto por otras causas</i>	11 (7)	5 (6,1)	6 (7,8)	,000
<u>SEGUIMIENTO (AÑOS)</u>				
<i>Media</i>	9,4 ± 4,2	9,4 ± 4	8,6 ± 4,2	
<i>Mediana</i>	9,2 (0,2-19,5)	9,1 (0,9-19,5)	7,7 (0,2-17,5)	

^ap < 0,05.

PB = Progresión bioquímica.

RAC: resistencia a castración.

Datos presentados como media ± DE o número (%).

*159 prostatectomizados con bloqueo androgénico por progresión bioquímica.

4.12.2. Estudio del tiempo hasta la castración.

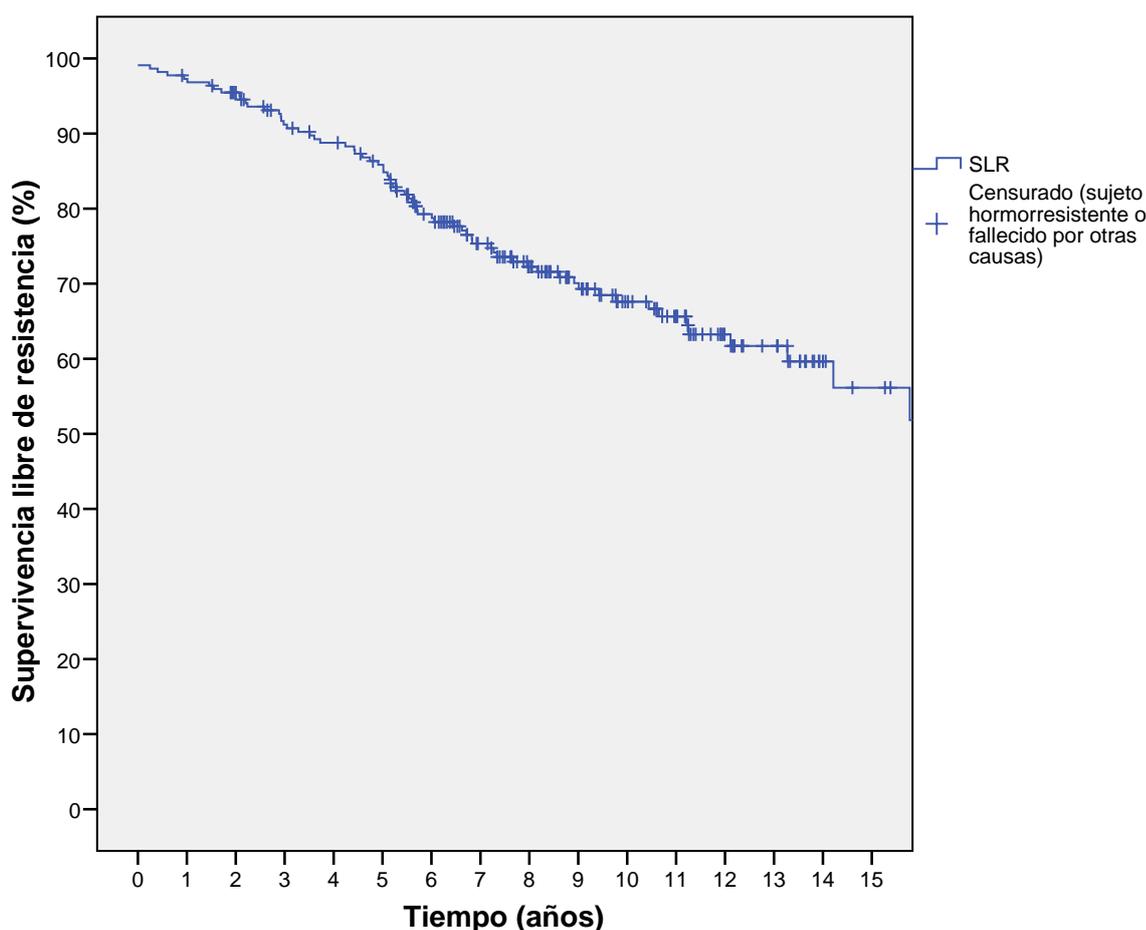
Al final del estudio 77 pacientes (48%) han evidenciado RAC. La supervivencia libre de resistencia a castración (SLR) desde cirugía es de 76±3%, 62±3% y 43±9% en 5, 10 y 15 años (pacientes en riesgo 93, 39 y 5). La mediana de SLR es de 14 años (IC 95%: 11-17 años), desde la progresión bioquímica la mediana de SLR es de 11,5 años (datos no mostrados). *Figura 4.12.2.*

Figura 4.12.2. Supervivencia libre de resistencia en pacientes en tratamiento con bloqueo androgénico por progresión bioquímica.

	Fracaso (%)	SLR a 5 años (%)	SLR a 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
SLR	48,4	76 ± 3	62 ± 3	93	39

SLR; supervivencia libre de resistencia a castración.

*Con una mediana de seguimiento de 9,2 años, la mediana de supervivencia libre de resistencia en pacientes tratados con bloqueo androgénico por progresión bioquímica es de 14 años, IC 95% (11 – 17).



4.12.3. Factores influyentes en la resistencia a la castración.

Los factores influyentes en la SLR son en el estudio univariado (modelo de Cox): la afectación de vesícula seminal (HR:2,8; IC 95% 1,7-4,6, $p < 0,000$), el gleason patológico 8-10 (HR:1,8; IC 95% 1,1-2,9, $p = 0,02$), haber sido operado entre los primeros 500 pacientes de la serie (HR:1,9; IC 95% 1,01-3,4, $p = 0,04$), el tiempo de doblamiento de PSA (PSA-DT) < 6 meses (HR:3; IC 95% 1,4-6,8, $p = 0,007$), la velocidad del PSA en ng/ml/año (HR:1,3; IC 95% 1,1-1,6, $p = 0,002$)

con mejor punto de corte 0,84 ng/ml/año (HR:4; IC 95% 1,7-9,4, p=0,001) y el porcentaje de células teñidas para Ki-67 (HR:1,02; IC 95% 1,005-1,04, p=0,01). El mejor punto de corte para Ki-67 es $\pm 10\%$ de células teñidas ($>10\%$ para Ki-67 (HR:2,4; IC 95% 1,1-5,2, p=0,02).

En el estudio multivariado son influyentes el PSA-DT <6 meses (HR:3,2; IC 95% 1,4-7,2, p=0,004), la velocidad del PSA en ng/ml/año (HR:1,3; IC 95% 1,1-1,5, p=0,002) con mejor punto de corte 0,84 ng/ml/año (HR:4; IC 95% 1,7-9,4, p=0,001) y la afectación de vesícula seminal (HR:3,1; IC 95% 1,5-6,2, p=0,01). *Tabla 4.12.3.*

Tabla 4.12.3. Análisis univariado y multivariado de factores influyentes en la RAC.

	Univariado			Multivariado		
	HR	HR, IC 95%	$P \leq^a$	HR	HR, IC 95%	$P \leq^a$
<i>PSA inicial (ng/ml)</i>	1,004	0,9 – 1,02	,5			NS
<i>PSA >20 ng/ml</i>	1,1	0,7 – 1,9	,5			NS
<i>T2 vs T1</i>	1,4	0,8 – 2,5	,1			NS
<i>Biopsia unilateral vs bilateral</i>	2	0,9 – 4,5	,09			NS
<i>Gleason clínico 8 - 10</i>	1,4	0,8 – 2,4	,2			NS
<i>D'Amico alto riesgo</i>	1,5	0,8 – 2,5	,1			NS
<i>2.000 – 2.009 vs 1.989 – 1.999</i>	1,9	1,01 – 3,4	,04			NS
<i>Ki-67</i>	1,02	1,005 – 1,04	,01			NS
<i>Ki-67 >10%</i>	2,4	1,1 – 5,2	,02			NS
<i>PSA-DT < 6 meses</i>	3	1,4 – 6,8	,007	3,2	1,4 – 7,2	,004
<i>Velocidad PSA-DT (ng/ml/año)</i>	1,3	1,1 – 1,6	,002	1,3	1,1 – 1,5	,002
<i>vPSA-DT >0,84 ng/ml/año</i>	4	1,7 – 9,4	,001	4	1,7 – 9,4	,001
<i>Margen patológico</i>	1,2	0,7 – 1,9	,5			NS

<i>Gleason patológico 8 - 10</i>	1,8	1,1 – 2,9	,02			NS
<i>Afectación vesículas (pT3b)</i>	2,8	1,7 – 4,6	,000	3,1	1,5 – 6,2	,001

^a p < 0,05

NS = No Significativo, p>0,05.

HR = Hazard Ratio.

RAC = Resistencia a Castración

*159 pacientes prostatectomizados con bloqueo androgénico por progresión bioquímica. Los pacientes con afectación ganglionar han sido excluidos.

El PSA-DT se ha calculado en 123 pacientes;

33 evidencian un PSA-DT <6 meses y 90 un PSA-DT >6 meses.

La velocidad del PSA-DT es <0,84 ng/ml/año en 90 pacientes

La velocidad del PSA-DT es >0,84 ng/ml/año en 33 pacientes.

La tinción para el marcador Ki-67 se ha realizado en 99 pacientes. 80 presentan tinción (+)

<10% y 19 una tinción de células teñidas (+) >10%.

4.12.4. Estudio de supervivencia libre de resistencia según variables influyentes.

Supervivencia libre de resistencia a castración en pT3b.

Los pacientes pT3b tienen un SLR de 65±6% y 45±7% en 5 y 10 años. La mediana de tiempo hasta RAC es de 8 años (IC 95%: 5-11 años). En los pacientes sin afectación de vesícula seminal la SLR es de 82±3% y 72±4% en 5 y 10 años, (p<0,000). *Figura 4.12.4.*

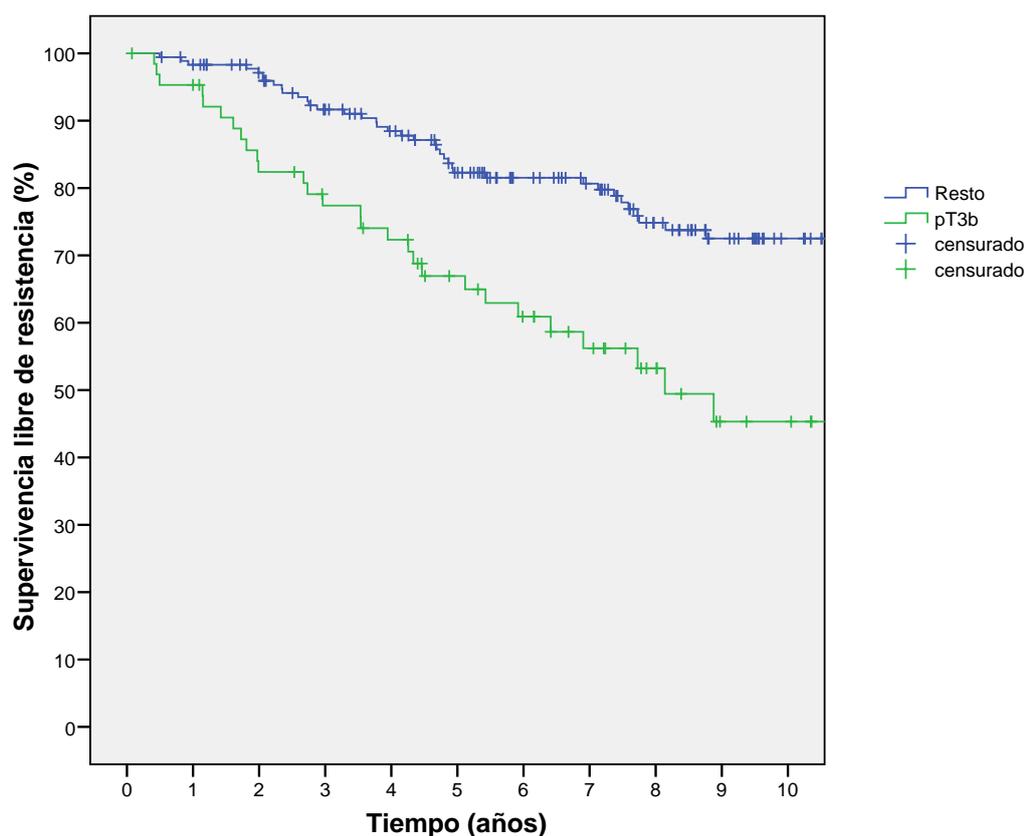
Figura 4.12.4 Supervivencia libre de hormonoresistencia en pacientes con progresión bioquímica en tratamiento con bloqueo androgénico, estadio pT3b.

	Fracaso (%)	SLR a 5 años (%)	SLR a 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
pT3b	46	65 ± 6	45 ± 7	34	11
Resto	22	82 ± 3	72 ± 4	116	43

SLR en pT3b; supervivencia libre de resistencia a castración con vesículas seminales afectadas.

PT3b con BA; 59 pacientes con progresión bioquímica en tratamiento con Bloqueo androgénico y afectación de vesículas seminales.

Mediana de SLR en pT3b de 8 años, IC 95% (5 – 11) para el grupo pT3b.



$p < 0,000$

4.12.5. Estudio de supervivencia libre de resistencia según variables influyentes.

Supervivencia libre de resistencia a castración, según PSADT <6 meses o >6 meses.

La SLR a 5 y 10 años es 53 ± 10 y 47 ± 11 para el grupo con PSA-DT <6m (26,8%), y 89 ± 4 y 73 ± 6 para el grupo con PSA-DT >6m (73,2%), ($p=0,002$). *Figura 4.12.5.*

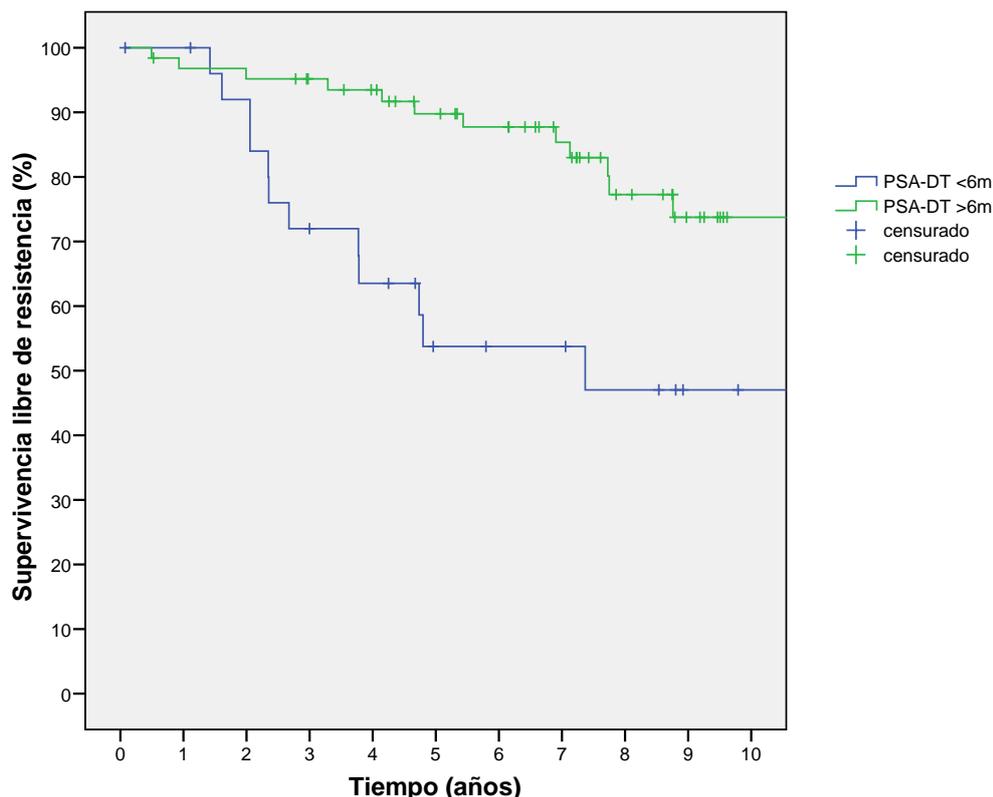
Figura 4.12.5. Supervivencia libre de resistencia en pacientes con progresión bioquímica tratados mediante bloqueo androgénico, según PSADT <6 meses o >6 meses.

	Fracaso (%)	SLR 5 años (%)	SLR 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
> 6m	19	89 ± 4	73 ± 6	47	21
< 6m	44	53 ± 10	47 ± 11	11	7

SLRAC en PSA-DT; supervivencia libre de resistencia a castración en pacientes con progresión bioquímica en función de PSA-DT <6 meses o PSA-DT >6 meses.

El PSA-DT se ha calculado en 123 pacientes; 33 (26,8%) evidencian un PSA-DT <6 meses y 90 (73,2%)

PSA-DT >6 meses.



p<0,01

4.12.6. Estudio de supervivencia libre de resistencia según variables influyentes.

Supervivencia libre de resistencia a castración según velocidad de PSA (ng/ml/año).

Los pacientes con una velocidad de PSA >0,84 ng/ml/año tienen una SLR en 5 y 10 años de 52±10% y 45±10% frente a 92±3% y 75±7% de los pacientes con velocidad <0,84 ng/ml/año, (p=0,001).Figura 4.12.6.

Figura 4.12.6. Supervivencia libre de hormonoresistencia en pacientes con progresión bioquímica en tratamiento con bloqueo androgénico según velocidad de PSA (ng/ml/año).

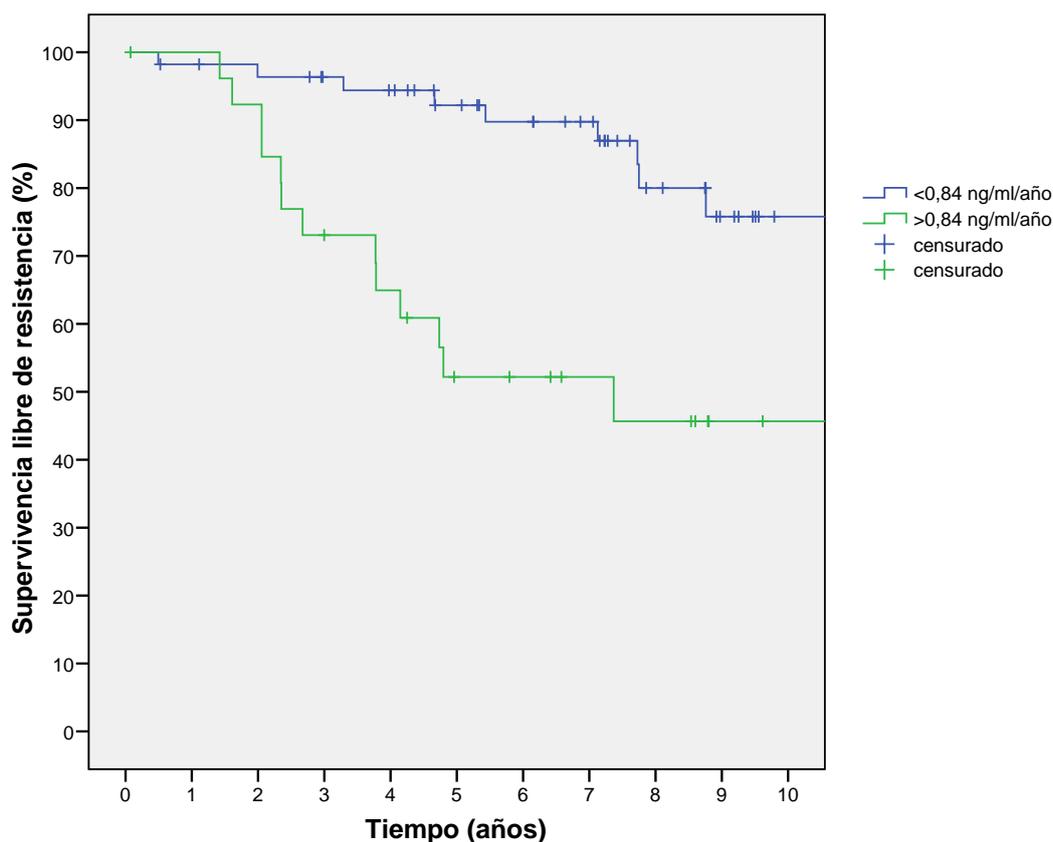
	Fracaso (%)	SLR a 5 años (%)	SLR a 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
<0,84	16	92 ± 3	75 ± 7	42	18
>0,84	48	52 ± 10	45 ± 10	12	7

SLR según vPSA; supervivencia libre de resistencia a castración según velocidad de PSA.

vPSA: La velocidad del PSA se ha calculado en 123 pacientes;

La velocidad del PSA es <0,84 ng/ml/año en 90 pacientes (73,2%).

La velocidad del PSA es >0,84 ng/ml/año en 33 pacientes (26,8%).



$p=0,001$

4.12.7. Estudio de tiempo hasta la muerte desde la cirugía.

En los pacientes con PB en tratamiento con BA la supervivencia específica (SE) a 5, 10 y 15 años desde la cirugía es de 96 ± 1 , 85 ± 2 y 76 ± 4 (pacientes en riesgo 215, 125 y 31). Con una mediana de seguimiento de 9,2 años no disponemos de mediana de SE. En 17,4 años la SE es de 61 ± 8 permaneciendo a riesgo 9 pacientes. *Figura 4.12.7*. En el estudio multivariado solo la velocidad de crecimiento del PSA $>0,84$ ng/ml/año es influyente (HR:19,9; IC 95% 12,4-162,2 $p=0,05$). Los pacientes con velocidades de PSA $>0,84$ ng/ml/año tienen desde la cirugía una SE a 5 y 10 años de $96\pm 3\%$ y $68\pm 10\%$ (en riesgo 28 y 10 pacientes).

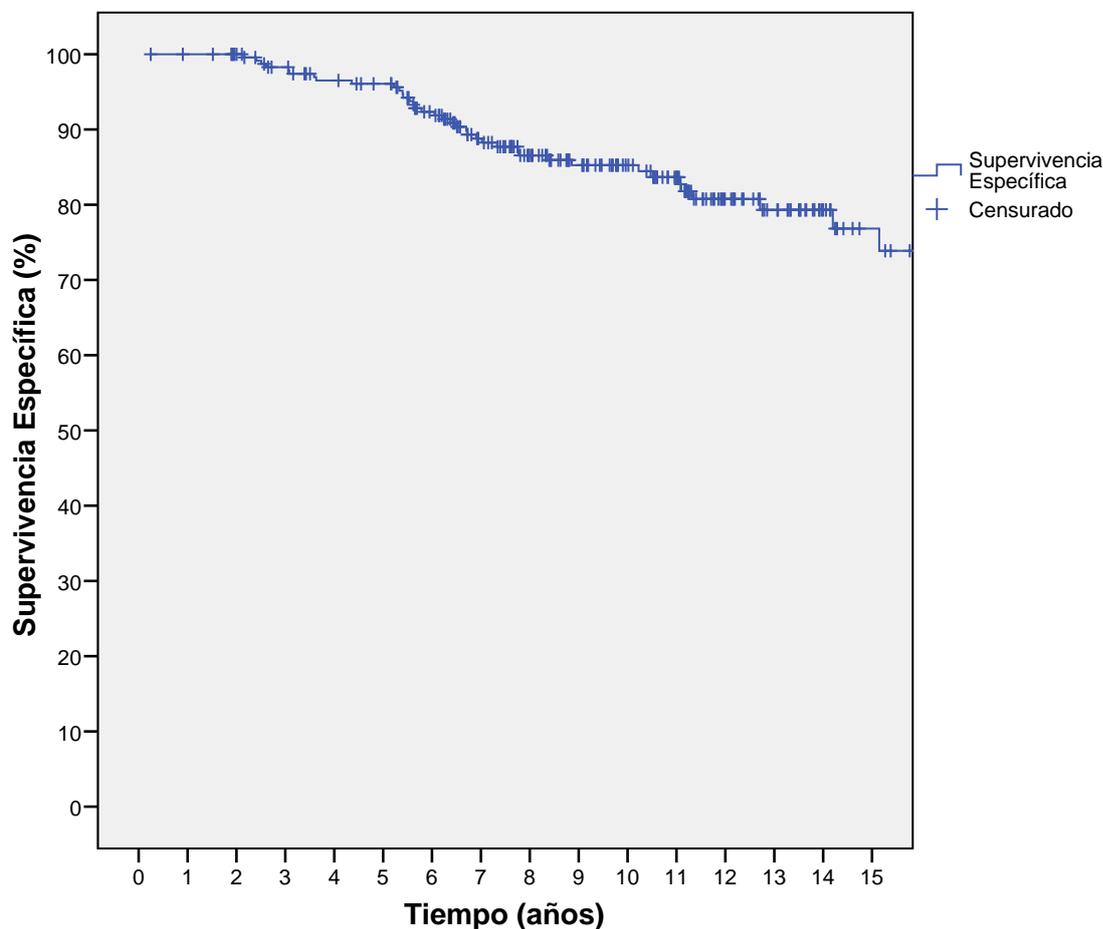
En los 77 pacientes con RAC la mediana de SE desde la cirugía hasta la muerte, es de 10,2 (6,9-13,5) años.

Figura 4.12.7. Supervivencia específica desde la cirugía.

	Fracaso (%)	SE a 5 años (%)	SE a 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
SE	16	96 ± 1	85 ± 2	215	125

SE; supervivencia específica en pacientes tratados con bloqueo androgénico por progresión bioquímica.

* Con una mediana de seguimiento de 9,2 años desde la cirugía hasta la muerte, no disponemos de mediana de SE.



4.12.8. Estudio de tiempo hasta la muerte desde que se objetiva resistencia a castración. Supervivencia específica y factores influyentes.

De los 77 pacientes, 24 (31,2%) se encuentran actualmente vivos en estado de progresión y resistencia, 6 (7,8%) han fallecido por otras causas y 47 (61%) han fallecido por su cáncer de próstata.

La SE desde el momento de la RAC es $30 \pm 6\%$ en 5 años. Mediana 3,2 años, IC 95% (2,6-3,9). *Figura 4.12.8.*

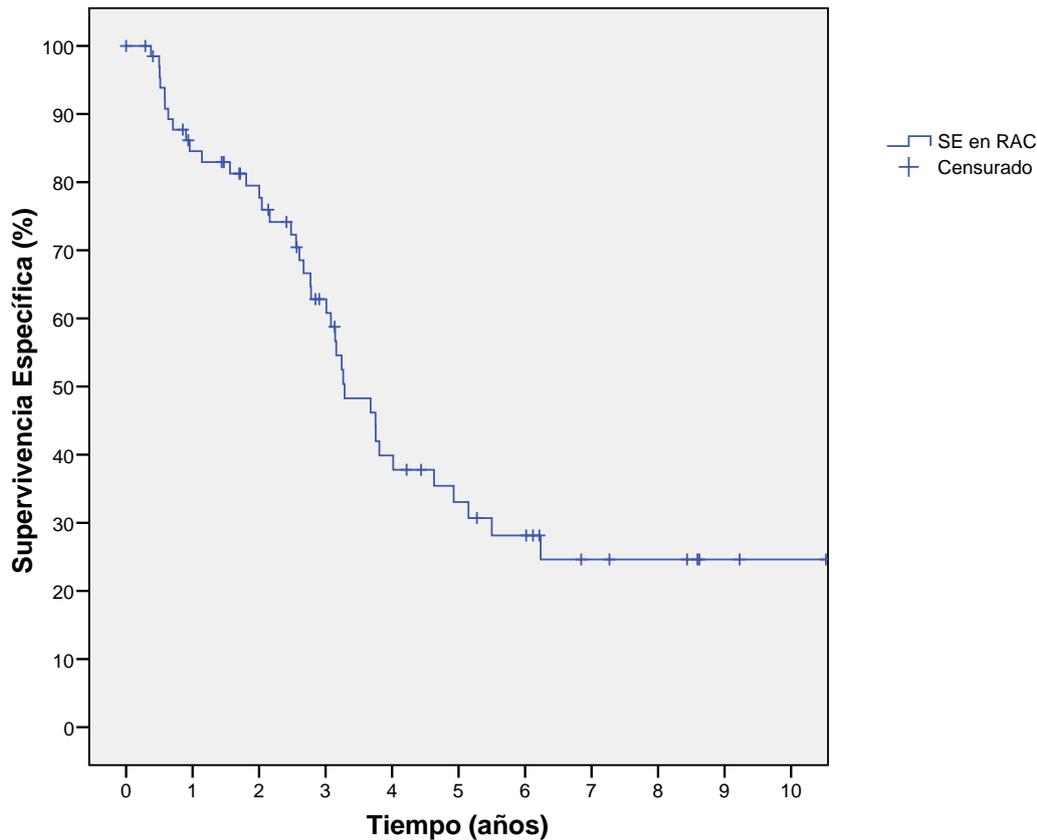
Figura 4.12.8. Supervivencia específica desde que se objetiva resistencia a castración.

	Fracaso (%)	SE en RAC a 5 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años
SE en RAC	61	30 ± 6	14

Muertes Ca.; muertes por cáncer de próstata.

SE en RAC; supervivencia específica en pacientes con re

Mediana de SE de 3,2 años, IC 95% (2,6 – 3,9) para pacientes con RAC.



En el análisis univariado, el marcador Ki-67 (HR: 1,05; 95% IC 1,008–1,09, $p < 0,02$) y el gleason patológico 8-10 (HR: 1,9; 95% IC 1,04–3,8, $p < 0,03$) se objetivan influyentes en la supervivencia específica. Pero en el multivariado solo Ki-67 (HR: 1,05; 95% IC 1,008–1,09, $p < 0,02$) tiene influencia independiente. *Tabla 4.12.7.*

Tabla 4.12.7. Análisis univariado y multivariado de factores influyentes en la SE de pacientes con RAC.

Univariate				Multivariate		
	HR	HR, 95%IC	$P \leq^a$	HR	HR, 95%IC	$P \leq^a$
<i>PSA inicial (ng/ml)</i>			NS			NS
<i>PSA >20 ng/ml</i>			NS			NS
<i>T2 vs T1</i>			NS			NS
<i>Biopsia bilateral</i>			NS			NS
<i>Gleason clínico 8 - 10</i>			NS			NS
<i>D'Amico alto riesgo</i>			NS			NS
<i>2.000 – 2.009 vs 1.989 – 1.999</i>			NS			NS
<i>PSA-DT <6 meses</i>			NS			NS
<i>Velocidad PSA (ng/ml/año)</i>			NS			NS
<i>vPSA >0.84 ng/ml/año</i>			NS			NS
<i>Márgenes quirúrgicos</i>			NS			NS
<i>Vesícula seminal afectada</i>			NS			NS
<i>Gleason patológico 8 - 10</i>	1.9	1.04 – 3.8	,03			NS
<i>Ki-67</i>	1.05	1.008 – 1.09	,02	1,05	1,008 – 1.09	,02

^a $p < 0,05$

NS = No Significativo, $p > 0,05$.

HR = Hazard Ratio.

RAC = Resistencia a Castración

*77 pacientes prostatectomizados con bloqueo androgénico por progresión bioquímica y con resistencia a castración.

La mediana hasta la muerte de los pacientes con Ki-67 >10% de células teñidas es de 11 meses (IC 95%:8-15 meses) frente a 5,5 años de aquellos que tiñen <10% de las células. La mediana hasta la muerte de pacientes con gleason 8-10 es 2,7 años (IC 95%: 2,5-4).

4.13. Radioterapia de rescate. Factores influyentes en la respuesta.

El objetivo del presente estudio es evaluar en los pacientes intervenidos de prostatectomía radical con PB posterior y tratados con radioterapia (RTP) de rescate, los factores influyentes en la respuesta. Finalmente compararemos las características clínico-patológicas y la Supervivencia Específica (SE) de este grupo de pacientes con la de aquellos radiados que concomitantemente reciben BA y con los que reciben sólo BA, siempre en régimen de rescate.

Se incluyen para estudio únicamente los pacientes que negativizan el PSA tras la prostatectomía radical y que posteriormente evidencian PB recibiendo consecuentemente tratamiento de rescate. Los pacientes con afectación ganglionar y los que no negativizan el PSA reciben adyuvancia inmediata quedando excluidos de todos los estudios puesto que existen trabajos previos en los que se pone de manifiesto que los pacientes que no llegan a negativizar el PSA evidencian peor pronóstico⁴⁸⁻⁴⁹.

Definimos como respuesta completa la negativización de las cifras de PSA tras RTP y su persistencia hasta el final del estudio. El resto de los resultados (respuesta no mantenida, respuesta parcial y no respuesta) lo denominamos fracaso del tratamiento.

De los 313 (23,9%) pacientes con PB; 159 (50,8%) reciben sólo BA, 63 (20,1%) RTP más BA concomitante y 91 (29,1%) sólo RTP, de los cuales; 57 (62,6%) mantienen respuesta completa y 34 (37,4%) fracaso del tratamiento con PB pos-RTP.

La radioterapia de rescate se administró en sesiones de cinco días por semana durante ocho semanas con una dosis mínima de 65 Gy. Se aplicó Radioterapia conformacional tridimensional (3DCRT) en cuatro campos sobre el lecho prostático incluyendo la zona teórica del cuello vesical, el tejido de alrededor del lecho y en la localización teórica de vesículas seminales. No hay estudios fase I que valoren la dosis más apropiada. Parece que dosis mayores de 65 Gy procuran mejores resultados^{50,51} pero la ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) tras una reunión de consenso⁵² recomienda 64 Gy.

El bloqueo androgénico fue completo y se pautó mediante inyecciones trimestrales o semestrales durante un mínimo de 2 años.

El criterio para la elección de un determinado tratamiento de rescate dependió de la decisión personal de cada médico responsable.

4.13.1. Estudio del grupo tratado sólo con RTP de rescate.

4.13.1.1. Estudio descriptivo del grupo tratado con radioterapia de rescate. Comparación de las características clínico-patológicas según el tipo de respuesta.

La mediana de tiempo desde la cirugía hasta la PB de los 91 pacientes tratados con RTP es de 11 meses (6-118). La mediana de seguimiento del grupo radiado es de 6,4 años (0,7-19). Para los 34 (37,4%) con fracaso ha sido de 8,2 años y de 5,5 años para los 57 (62,6%) que mantienen respuesta completa al tratamiento.

Las características clínico-patológicas de los pacientes radiados y las diferencias entre los que evidencian fracaso radioterápico y los que mantienen respuesta completa a lo largo del estudio se resumen en la *Tabla 4.13.1.1.*

Al final del estudio, 34 de los 91 (37,4%) tienen fracaso del tratamiento y evidencian PB pos-RTP. La mediana de tiempo desde el rescate con RTP hasta la PB pos-RTP es de 33 meses (0-155). Este grupo presenta peores características clínico-patológicas (PSA inicial (ng/ml), gleason clínico, grupos D'Amico, pT3b, Ki-67, PSA-DT (meses), PSA pre-RTP (ng/ml); $p < 0,05$) en comparación con los 57 (62,6%) que mantienen la respuesta completa.

Tabla 4.13.1.1. Características clínico-patológicas según tipo de respuesta a radioterapia.

	GRUPO RADIADO	RESPUESTA	FRACASO	$P \leq^a$
	91 (100)	57 (62,6)	34 (37,4)	
<u>VARIABLES CLÍNICAS</u>				
<i>Edad (años)</i>	64 ± 6,4	63,6 ± 6,3	64,7 ± 6,4	,4
<i>PSA inicial (ng/ml)</i>	13,7 ± 11,1	11,7 ± 8,2	17,2 ± 14,3	,1
<i>PSA >20 ng/ml</i>	15 (16,5)	4 (7)	11 (32,3)	,02
<i>IMC (Kg/m²)</i>	28,1 ± 4,1	28,6 ± 4,4	26,7 ± 3,3	,6
<i>Gleason clínico</i>				
2-6	49 (53,8)	34 (59,6)	15 (44,1)	
7	22 (24,2)	16 (28,1)	6 (17,6)	
8-10	20 (21,9)	7 (12,3)	13 (38,2)	,05

Grupos de Riesgo (D'Amico)				
Bajo riesgo	22 (24,2)	18 (31,6)	4 (11,7)	
Riesgo intermedio	42 (46,1)	27 (47,3)	15 (44,1)	
Alto riesgo	27 (29,6)	12 (21)	15 (44,1)	,05
<u>Variables patológicas</u>				
<i>Gleason patológico</i>				
2-6	29 (31,8)	22 (38,6)	7 (20,6)	
7	30 (32,9)	16 (28)	14 (41,2)	
8-10	32 (35,2)	19 (33,3)	13 (38,2)	,2
<i>pT2</i>	43 (47,2)	28 (49,1)	15 (44,1)	
<i>pT3a</i>	27 (29,7)	20 (35,1)	7 (20,5)	
<i>pT3b</i>	21 (23,1)	9 (15,8)	12 (35,3)	,04
<i>Margen quirúrgico afectado</i>	52 (57,1)	34 (59,6)	18 (52,9)	,6
<i>Ki-67</i>	10 ± 11,2	5,5 ± 4,4	12,7 ± 13,2	,02
<i>PSA preRTP (ng/ml)</i>	2,1 ± 3,9	0,9 ± 0,7	4,7 ± 6,4	0,007
<i>PSA preRTP >0,92 (ng/ml)</i>	38 (41,8)	18 (31,6)	20 (58,8)	,006
<i>PSA-DT (meses)</i>	10,1 ± 6,1	11,7 ± 6	5,4 ± 3,8	,02
<i>Dosis RTP (Gy)</i>	66,4 ± 3,5	65,5 ± 3,8	66,1 ± 3	,7
<i>Mediana hasta PB (meses)</i>	11,4 (6-120)	12,5 (6- 120,3)	9,6 (6-117)	,4
<u>Seguimiento (años)</u>				
Media	6,9 ± 3,5	5,9 ± 2,7	8,5 ± 4	
Mediana	6,4 (0,7-18,9)	5,5 (1,9-13,6)	8,2 (0,7-18,9)	

^ap < 0,05.

Datos presentados como media ± desviación estandar (DE) o número (%).

La significación estadística para la comparación de medias de las variables Edad (años), PSA inicial (ng/ml), IMC (kg/m²), Ki-67, PSA pre-RTP (ng/ml), PSA-DT (meses), Dosis RTP (Gy) y mediana hasta PB (meses), se ha determinado mediante el test no paramétrico U de Mann Whitney.

Ki-67 se ha determinado en 47 pacientes; 23 del grupo con buena respuesta y 24 del grupo con respuesta parcial. Se ha expresado el resultado en porcentaje de células teñidas.

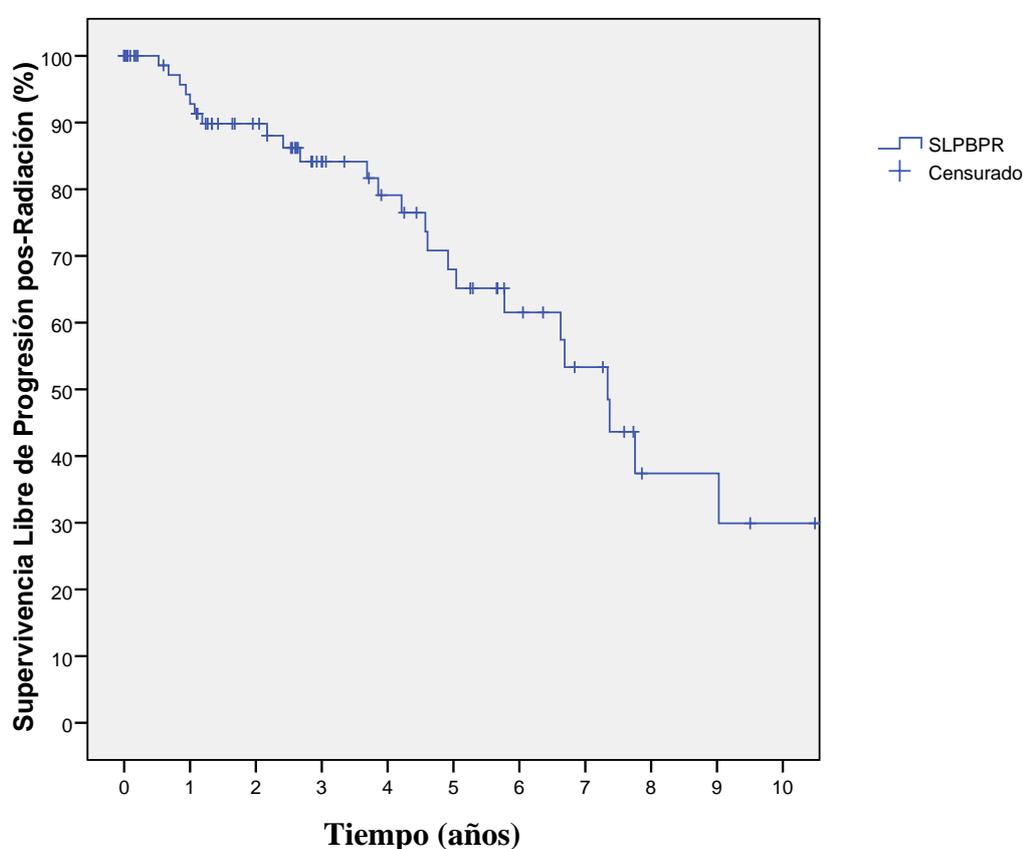
4.13.1.2. Estudio de supervivencia libre de progresión pos-radiación.

La supervivencia libre de progresión bioquímica pos-RTP (SLPBPR) es de $68 \pm 7\%$ y $30 \pm 10\%$, en 5 y 10 años. Mediana de SLPBPR 7,3 años (6,3-8,3). *Figura 4.13.1.2.*

Figura 4.13.1.2. Supervivencia libre de progresión bioquímica pos-radiación.

	Fracaso RTP (%)	SLPBPR 5 años (%)	SLPBPR 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
Grupo RTP	37	68 ± 7	30 ± 10	24	4

SLPBPR; supervivencia libre de progresión bioquímica pos-radiación.
Mediana de SLPBPR 7,3 años (6,3 - 8,3).



4.13.1.3. Estudio del grupo tratado sólo con radioterapia de rescate. Factores influyentes en la respuesta al recate con radioterapia. Estudio univariado y multivariado.

En el estudio univariado son influyentes en la SLPBR o fracaso radioterápico: PSA inicial (ng/ml) (HR: 1,04; IC95% 1,003-1,09 $p=0,03$), siendo el mejor punto de corte el $PSA > 20$ ng/ml (HR: 4,6; IC95% 1,3-16,6 $p=0,02$), pT3b (HR: 2,9; IC95% 1,07-7,9 $p=0,03$), PSA-DT (meses) (HR: 0,8; IC95% 0,6-0,9 $p=0,05$), mejor punto de corte 3 meses (HR: 0,03; IC95%

0,002 - 0,3 p=0,005) y PSA pre-RTP (ng/ml) (HR: 1,9; IC95% 1,2-3,1 p=0,005). El mejor punto de corte es el PSA pre-RTP de 0,92 ng/ml (HR: 4,1; IC95% 1,4-11,6 p=0,002).

En el multivariado presentan influencia independiente: el PSA inicial (ng/ml) (HR: 1,08; IC95% 1,01-1,1 p=0,02) con mejor punto de corte PSA>20 ng/ml (HR: 13,6; IC95% 2,1-86 p=0,005) y PSA pre-RTP (ng/ml) (HR: 1,9; IC95% 1,2-3,3 p=0,009), mejor punto de corte PSA pre-RTP de 0,92 ng/ml (HR: 4,5; IC95% 1,3-15,6 p=0,01).

La SLPBPR a 5 años es de 93±5% para el grupo con PSA pre-RTP <0,9 ng/ml (58,2%), y 53±10% para el grupo PSA pre-RTP >0,9 ng/ml (41,8%), (p=0,02).

Los pacientes con PSA inicial <20 ng/ml (83,5%) tienen una SLPBPR en 5 años de 81±9% frente a 58±9% de los pacientes con PSA inicial >20 ng/ml (16,5%), (p=0,03). *Tabla 4.13.1.3.*

Tabla 4.13.1.3. Factores influyentes en la respuesta al rescate con radioterapia.

	Univariado			Multivariado		
	HR	HR, IC 95%	P≤ ^a	HR	HR, IC 95%	P≤ ^a
<i>PSA inicial (ng/ml)</i>	1,04	1,003 - 1,09	,03	1,08	1,01 – 1,1	,02
<i>PSA > 20 (ng/ml)</i>	4,6	1,3 – 16,6	,02	13,6	2,1 - 86	,005
<i>IMC (Kg/m2)</i>	0,9	0,8 – 1,05	,2			NS
<i>Ki 67</i>	1,1	0,9 – 1,4	,1			NS
<i>pT3b</i>	2,9	1,07 – 7,9	,03			NS
<i>PSA-DT (meses)</i>	0,8	0,6 – 0,9	,05			NS
<i>PSA-DT >3 meses</i>	0,03	0,002 - 0,3	,005			NS
<i>PSA preRTP (ng/ml)</i>	1,9	1,2 – 3,1	,005	1,9	1,2 – 3,3	,009
<i>PSA preRTP > 0,9 (ng/ml)</i>	4,1	1,4 – 11,6	,002	4,5	1,3 – 15,6	,01
<i>Gleason patológico 7 - 10</i>	2,2	0,8 – 6,2	,1			NS

^a p < 0,05

NS; No Significativo, p>0,05.

HR; Hazard ratio.

SLPBPR; Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica Pos-Radiación.

4.13.2. Estudio de la SE en los pacientes con PB según el tipo de tratamiento de rescate recibido.

4.13.2.1. Características clínico-patológicas de los pacientes con progresión bioquímica según el tipo de tratamiento de rescate recibido.

La mediana de seguimiento es de 6,4; 6,6; y 9,2 años, para los grupos tratados con RTP; RTP+BA; y BA. Los tres grupos son homogéneos en sus principales variables patológicas estudiadas. *Tabla 4.13.2.1.*

Tabla 4.13.2.1. Características clínico-patológicas de los pacientes con progresión bioquímica según el tipo de tratamiento de rescate recibido.

	RTP	BA	<i>P</i> ≤ ^a	RTP + BA	<i>P</i> ≤ ^a
	91 (29,1)	159 (50,8)		63 (20,1)	
<u>Variables clínicas</u>					
<i>Edad (años)</i>	64 ± 6,4	64,4 ± 6,1	,1	61,4 ± 5,7	,007
<i>PSA inicial (ng/ml)</i>	13,7 ± 11,1	18,8 ± 15,5	,008	19,6 ± 18,9	,09
<i>IMC (kg/m²)</i>	28,1 ± 4,1	28,1 ± 4	,7	28 ± 3,6	,5
<i>Gleason clínico estratificado</i>					
2-6	49 (53,8)	88 (55,3)		29 (46,1)	
7	22 (24,2)	35 (22)		17 (26,9)	
8-10	20 (21,9)	36 (22,6)	,8	17 (26,9)	,1
<i>Estadio clínico criterios D'Amico</i>					
T1a-c	40 (43,9)	56 (35,2)		27 (42,8)	
T2a-b	37 (40,6)	62 (38,9)		22 (34,9)	
T2c	14 (15,4)	41 (25,8)	,4	14 (22,2)	,4
<i>Grupos de riesgo D'Amico</i>					
Bajo riesgo	22 (24,2)	11 (6,9)		13 (20,6)	
Riesgo intermedio	42 (46,1)	55 (34,6)		38 (60,3)	
Alto riesgo	27 (29,6)	93 (58,5)	,000	12 (19)	,7
<u>Variables patológicas</u>					

Ki-67	10 ± 11,2	8,3 ± 10,5	,2	12,6 ± 13,2	,3
PT3b	21 (23,1)	59 (37,1)	,9	19 (30,2)	,3
Gleason patológico					
2-6	29 (31,8)	54 (33,9)		14 (22,2)	
7	30 (32,9)	49 (30,8)		19 (30,2)	
8-10	32 (35,2)	56 (35,2)	,8	30 (47,6)	,2
PSA pre-RTP (ng/ml)	2,1 ± 3,9			2,6 ± 3,3	,6
Dosis RTP (Gy)	66,4 ± 3,5			65 ± 7,5	,8
PSA-DT (meses)	10,1 ± 6,1	18,1 ± 25,2	,5	6,1 ± 5,9	,1
Mediana hasta PB (meses)	11,4 (6-120)	18 (6-194)	,04	9,5 (6-167)	,8
PB 2º (meses)	34 (37,4)	54 (34,6)	,6	18 (31)	,4
Seguimiento años					
Media	6,9 ± 3,5	9,4 ± 4		7,4 ± 3,9	
Mediana	6,4 (0,7-18,9)	9,2 (0,9-19,5)		6,6 (1,5-18,9)	

^ap < 0,05.

Datos presentados como media ± desviación estándar (DE) o número (%).

PB; Progresión Bioquímica.

RTP; 91 pacientes tratados con Radioterapia de rescate por PB.

RTP+BA; 63 pacientes tratados con Radioterapia de rescate más Bloqueo Androgénico concomitante por PB.

BA; 159 pacientes tratados con Bloqueo Androgénico en régimen de rescate por PB.

La significación estadística para la comparación de medias de las variables Edad (años), PSA inicial (ng/ml), Ki-67, PSA pre-RTP (ng/ml), PSA-DT (meses), Dosis RTP (Gy) y mediana hasta PB (meses), se ha determinado mediante el test no paramétrico U de Mann Whitney.

4.13.2.2. Estudio de la SE según el tipo de tratamiento de rescate recibido.

La SE a 5 y 10 años es de 98±1% y 82±6%; 95±2% y 79±7%; 95±1% y 85±3%; respectivamente (p>0,05 en todos los casos). Por lo que en los pacientes prostatectomizados con posterior PB la SE es similar con independencia del tipo de tratamiento de rescate recibido (RTP vs RTP+BA vs BA). *Figura 4.13.2.2*

Figura 4.13.2.2. Supervivencia específica según tipo de tratamiento de rescate en pacientes con progresión bioquímica.

	Fracaso (%)	SLPB 5 años (%)	SLPB 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
RTP	11,1	98 ± 1	82 ± 6	56	15
RTP+BA	17,2	95 ± 2	79 ± 7	43	14
BA	18,1	95 ± 1	85 ± 3	141	74

SE; Supervivencia Específica.

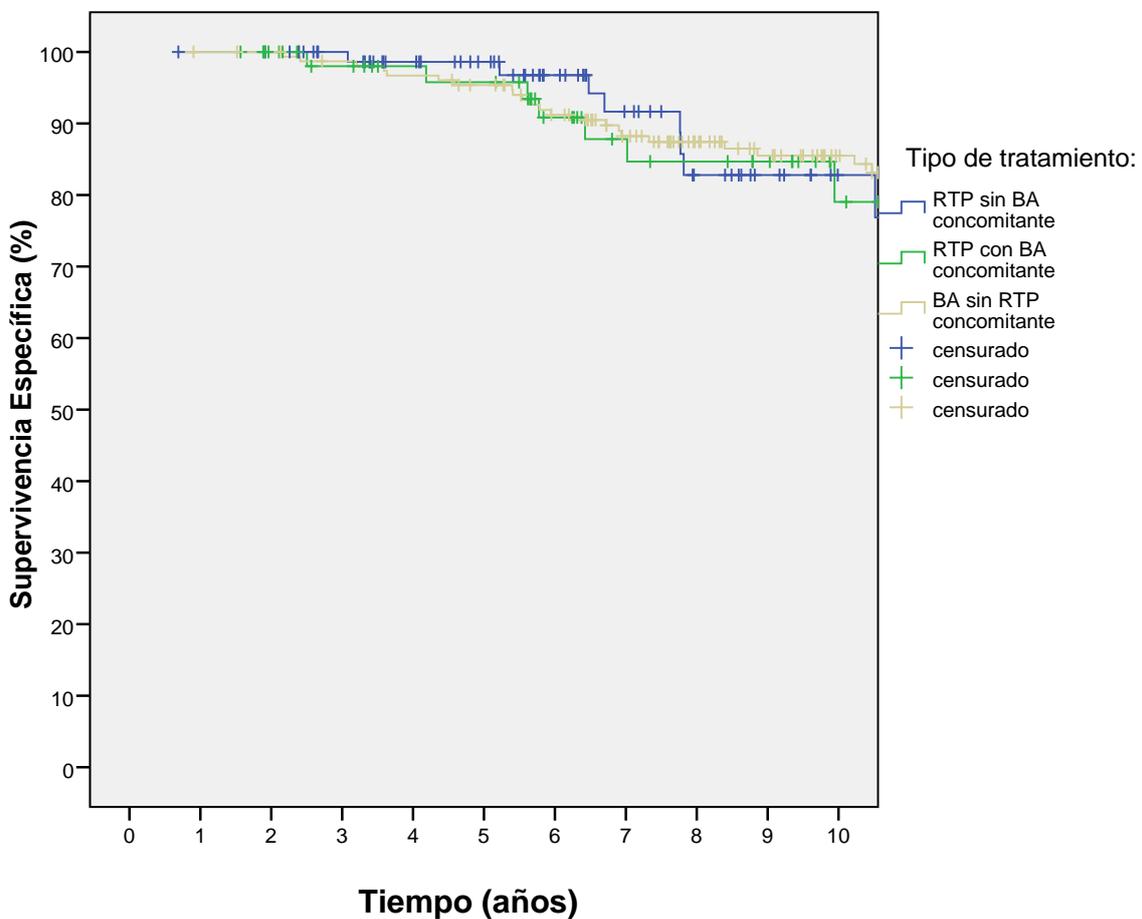
PB; progresión bioquímica.

RTP; 91 pacientes tratados con Radioterapia de rescate por PB.

RTP+BA; 63 pacientes tratados con Radioterapia de rescate más Bloqueo Androgénico concomitante por PB.

BA; 159 pacientes tratados con Bloqueo Androgénico en régimen de rescate por PB.

NS; No Significativo, $p > 0,05$.



Kaplan Meier. Análisis por parejas sobre los estratos.

	RTP		RTP + BA		BA	
	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)						
RTP			,783	,376	,064	,800
RTP + BA	,783	,376			1,333	,248
BA	,064	,800	1,333	,248		

4.14. Supervivencia libre de progresión metastásica. Factores pronósticos influyentes.

Este trabajo, estudia en los pacientes operados con cáncer de próstata localizado y tratados posteriormente de forma complementaria por progresión bioquímica; el riesgo de metástasis, la supervivencia específica y los factores pronósticos influyentes.

Analizamos retrospectivamente la serie de pacientes con cáncer de próstata estadio clínico T1-T2 de acuerdo con los criterios TNM, tratados mediante prostatectomía radical en nuestro centro entre Enero de 1.989 y Diciembre de 2.009. 371 (32,8%) evidencian progresión bioquímica. 76 (6,7%) progresión metastásica. Incluimos todos los pacientes que evidencian progresión bioquímica; los que reciben tratamiento adyuvante y de rescate. Incluimos también los N(+). Consideramos pacientes en progresión metastásica aquellos que cumplen los criterios de las guías de la Canadian Urological Association⁴⁷ de 2013.

Los objetivos principales han sido:

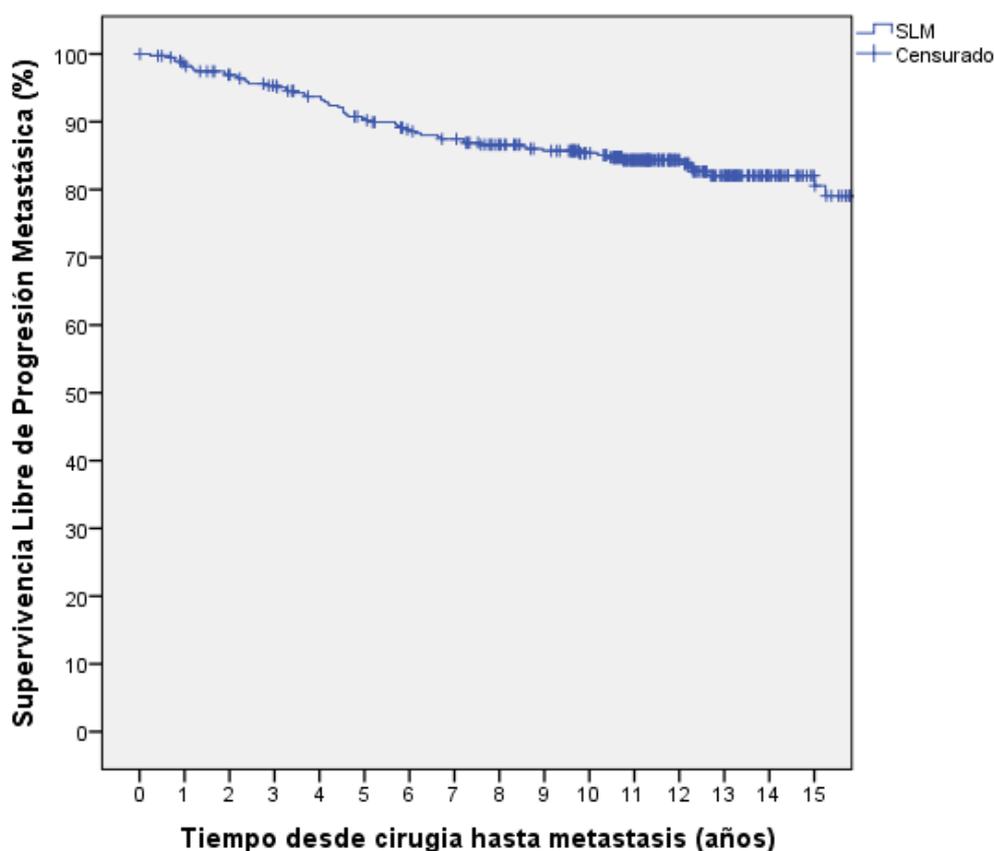
3. Supervivencia Libre de Progresión Metastásica desde Cirugía.
4. Supervivencia Libre de Progresión Metastásica desde Progresión Bioquímica. Factores pronósticos.
5. Supervivencia Específica desde Progresión Metastásica. Factores pronósticos.

4.14.1. Supervivencia Libre de Progresión Metastásica desde Cirugía.

En toda la serie (1.132 pacientes), mediana de seguimiento es de 7,3 años, la SLM es de 90±1%, 85±1% y 80±2% en 5, 10 y 15 años. A riesgo 333, 257 y 55 pacientes.

Figura 4.14.1. Supervivencia libre de progresión metastásica desde cirugía.

	Fracaso (%)	SLM a 5 años (%)	SLM a 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
SLM	17,2	90 ± 1	85 ± 1	333	257

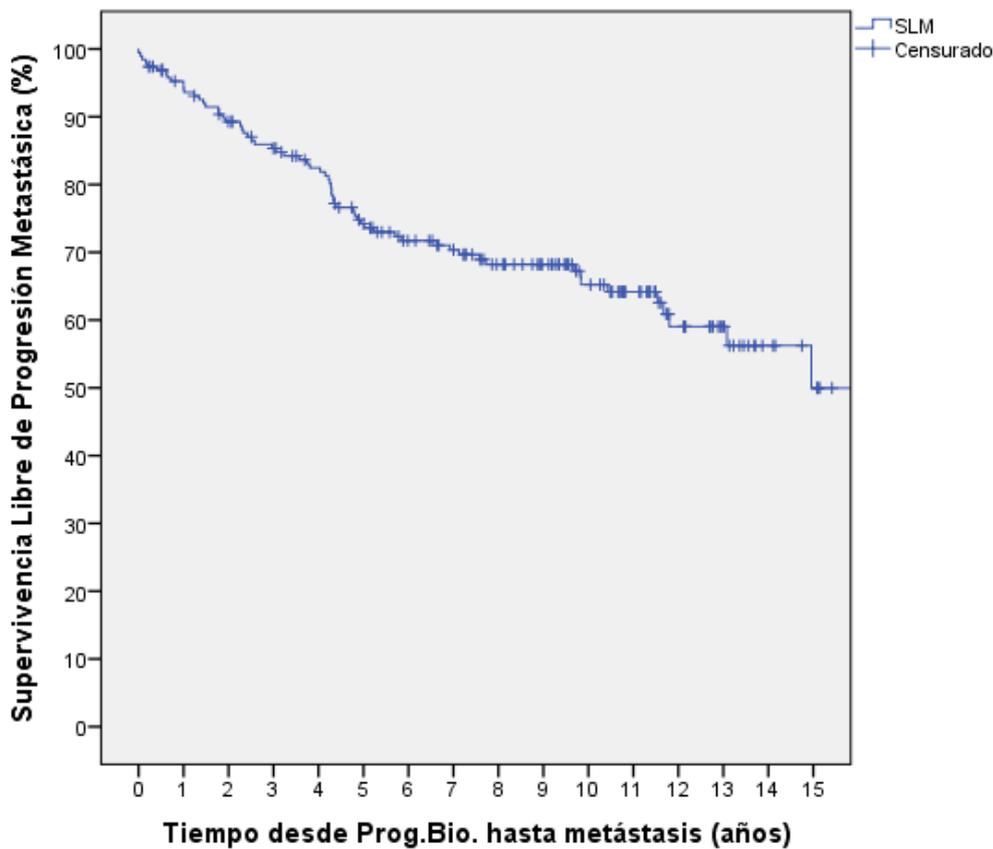


4.14.2. Supervivencia libre de progresión metastásica desde progresión bioquímica. Factores pronósticos influyentes.

En los 371 (32,8%) pacientes que evidencian progresión bioquímica, mediana de seguimiento 8,2 años, la SLM es de $73\pm 3\%$, $65\pm 3\%$ y $50\pm 7\%$ en 5, 10 y 15 años. A riesgo 121, 65 y 8 pacientes. Mediana de SLM desde progresión bioquímica 14,9 años (13-16,8). En los 76 (6,7%) metastásicos, la mediana hasta metástasis desde progresión bioquímica es de 4 años.

Figura 4.14.2. Supervivencia libre de progresión metastásica desde progresión bioquímica.

	Fracaso (%)	SLM a 5 años (%)	SLM a 10 años (%)	Pacientes en riesgo a 5 años	Pacientes en riesgo a 10 años
SLM	34,4	73 ± 3	65 ± 3	333	257



Los factores influyentes en la SLM son en el estudio univariado (modelo de Cox): el gleason patológico 8-10 (HR:2,4; IC 95% 1,4-4, p=0,001), pT3b (HR:2,2; IC 95% 1,3-3,6, p=0,002), la afectación ganglionar (HR:3,6; IC 95% 1,8-7, p=0,000), el tiempo de doblamiento de PSA (PSA-DT) <6 meses (HR:3,2; IC 95% 1,2-8,2, p=0,01) y el tiempo de doblamiento de PSA (PSA-DT) <3 meses (HR:4,2; IC 95% 1,4-11,8, p=0,007),

En el estudio multivariado solo influye el PSA-DT <3 meses (HR:4,5; IC 95% 1,6-12,9, p=0,005). *Tabla 4.14.2.* Los pacientes con PSA-DT <3 meses (10,6%) presentan a 5 años una SLM de 42±18% frente a 83±4% de pacientes con PSA-DT >3 meses (89,4%), a riesgo 3 y 48 pacientes respectivamente.

Tabla 4.14.2. Análisis univariado y multivariado de factores influyentes en la SLM en pacientes con progresión bioquímica.

	Univariado			Multivariado		
	HR	HR, IC 95%	$P \leq^a$	HR	HR, IC 95%	$P \leq^a$
<i>PSA inicial (ng/ml)</i>	1,003	0,9 – 1,01	,6			NS
<i>PSA >20 ng/ml</i>	1,2	0,7 – 2	,4			NS
<i>T2 vs T1</i>	1,05	0,6 – 1,8	,8			NS
<i>Ki-67</i>	1,03	0,9 – 1,07	,06			NS
<i>PSA-DT < 3 meses</i>	4,2	1,4 – 11,8	,007	4,5	1,6 - 12,9	,005
<i>PSA-DT < 6 meses</i>	3,2	1,2 – 8,2	,01			NS
<i>Afectación ganglionar</i>	3,6	1,8 – 7	,000			NS
<i>Gleason patológico 8 - 10</i>	2,4	1,4 – 4	,001			NS
<i>Afectación vesículas (pT3b)</i>	2,2	1,3 – 3,6	,002			NS

^a $p < 0,05$

NS = No Significativo, $p > 0,05$.

HR = Hazard Ratio.

4.14.3.1 Progresión metastásica. Estudio descriptivo de las principales características clínico-patológicas de los pacientes con afectación metastásica.

76 (6,7%) evidencian progresión metastásica. Mediana de seguimiento 6,8 años. Mediana de PSA 16 ng/ml. 29 (40%) Gleason patológico 8-10. 32 (42%) pT3b. 14 (18%) N(+). Al final del estudio 17 (22,4%) permanecen en progresión metastásica, 56 (73,7%) han fallecido por cáncer de próstata y 3 (3,9%) por otras causas. *Tabla 4.14.3.*

Tabla 4.14.3. Características clínico-patológicas de pacientes con progresión metastásica.

<u>Variables clínicas</u>	
<i>Edad (años)</i>	62,7 ± 6,6
<i>PSA inicial (ng/ml)</i>	20,9 ± 16,8
<i>PSA > 20 ng/ml</i>	28 (36,8)
<i>T1c</i>	23 (30,3)
<i>Tacto rectal sospechoso (T2)</i>	53 (69,7)
<i>Gleason clínico</i>	
2-6	39 (51,4)
7	12 (15,7)
8-10	25 (32,9)
<i>Grupo de riesgo D'Amico</i>	
Bajo	5 (6,6)
Intermedio	27 (35,5)
Alto	44 (57,9)
<u>Variables patológicas</u>	
<i>Ki-67</i>	9,6 ± 11,9
<i>Afectación ganglionar</i>	14 (18,4)
<i>pT3b</i>	32 (42,1)
<i>Gleason patológico</i>	
2-6	25 (32,9)
7	21 (27,6)
8-10	30 (39,5)
<i>Progresión clínica</i>	41 (53,9)
<i>Tratamiento complementario</i>	
Bloqueo androgénico	40 (52,6%)
Radioterapia + Bloqueo androgénico	36 (47,3%)

Seguimiento (años)	
<i>Media</i>	8,2 ± 4,6
<i>Mediana</i>	6,8 (0,2 – 19,5)

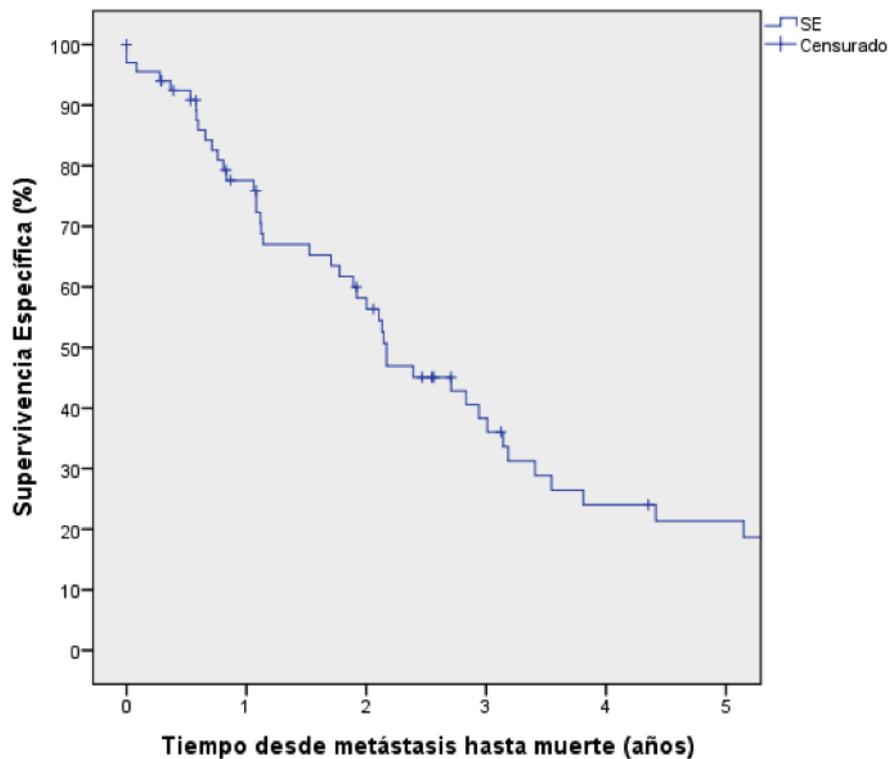
Datos presentados como media ± desviación estándar (DE) o número (%).

4.14.3.2 Progresión metastásica. Supervivencia Específica y factores pronósticos influyentes.

La SE desde la progresión metastásica es de, 56±6%, 38±6%, 21±6% en 2, 3 y 5 años. A riesgo 31, 17 y 8 pacientes. Mediana de SE desde metástasis 2,2 años.

Figura 4.14.3.2. Supervivencia Específica desde Progresión mestastásica.

	Fracaso (%)	SE a 2 años (%)	SE a 5 años (%)	Pacientes en riesgo a 2 años	Pacientes en riesgo a 5 años
SE	70,1	56 ± 6	21 ± 6	31	8



En el estudio univariado son influyentes: Ki-67 (HR:1,04 IC 95% 1,01-1,08; p=0,01), mejor punto de corte Ki-67 >10% células teñidas (HR:8 IC 95% 2,3-27; p=0,001) y PSA-DT <3 meses (HR:5,8 IC 95% 1,1-32; p=0,04).

En conclusión, en los pacientes prostatectomizados tratados posteriormente de forma complementaria por progresión bioquímica, la mediana de SLM desde la progresión bioquímica es de 14,9 años. Desde la progresión metastásica, la mediana de SE es de 2,2 años. En el estudio multivariado el PSA-DT <3 meses es influyente desde la progresión bioquímica hasta la progresión metastásica y hasta la muerte.

4.15. Complicaciones y resultados funcionales de la prostatectomía radical de rescate para el cáncer de próstata radiorresistente.

Nuestro objetivo es evaluar la tasa de complicaciones y los resultados oncológicos de una serie de prostatectomías de rescate realizadas en nuestro centro, en un grupo de pacientes con progresión bioquímica tras radioterapia externa.

En nuestro centro desde Enero de 1.989 se han realizado 12 prostatectomías radicales de rescate. Suponen el 1% si las incluimos dentro de la totalidad de prostatectomías que nuestro departamento ha llevado a cabo hasta Diciembre de 2.009. Todas se han realizado por abordaje abierto según la técnica descrita por Walsh⁴⁵.

Estos 12 pacientes no han sido incluídos en ninguno de los estudios presentados anteriormente. Analizamos la incidencia de complicaciones quirúrgicas de nuestra serie así como nuestros resultados oncológicos en términos de supervivencia libre de progresión bioquímica, supervivencia cáncer-específica y supervivencia global.

4.15.1. Características demográficas y variables clínico-patológicas del grupo de estudio.

La media de seguimiento de todo el grupo fue de 7 años \pm 5 DE. La dosis media de radiación previa a la cirugía fue de 69 Gy. La mediana de PSA fue de 6.7 ng /ml. *Tabla 4.15.1.*

Tabla 4.15.1. Características previas a la radioterapia y previas al rescate con prostatectomía radical.

	Media \pm DE / N (%)
<i>Edad (años)</i>	68,8 \pm 8
<i>Dosis RTP (Gy)</i>	69 \pm 2,2
<u>Variables clínico-patológicas pre-RTP</u>	
<i>PSA (ng/ml)</i>	14.3 \pm 11
<i>Gleason clínico</i>	
2-6	9 (75)
7	1 (8.3)
8-10	1 (8.3)
<i>Estadio clínico</i>	
T1a	5 (41,7)
T2a-b	6 (50)

T2c	1 (8,3)
<u>Variables clínico-patológicas pos-RTP</u>	
<i>PSA (ng/ml)</i>	9,4 ± 6,8
<i>Gleason clínico pos-RTP</i>	
2-6	3(25)
7	1 (8,3)
8-10	4 (33,3)
Graduación no posible	4 (33,3)
<i>Estadio clínico post-RTP</i>	
T1c	5(41,7)
T2a-b	5(41,7)
T2c	2(16,7)
<i>Tratamiento hormonal adyuvante</i>	5 (41,7)
<i>Tiempo hasta progresión bioquímica en meses</i>	33,6 ± 28,6
<i>Tiempo entre RTP y cirugía en meses</i>	55,1 ± 35,7

RTP: Radioterapia

4.15.2. Hallazgos perioperatorios y complicaciones quirúrgicas.

4 pacientes (33,3%) presentaron incontinencia de esfuerzo más allá del año de la intervención requiriendo el uso de más de un pañal al día.

El 41,7% de los pacientes alcanzaron una continencia total. Por otro lado, 3 pacientes (25%) requirieron ser intervenidos mediante uretrotomía interna por estenosis uretral.

No presentamos ningún caso de fístula rectal. *Tabla 4.15.2.*

	Media ± DE / N (%)
<i>Estancia hospitalaria en días</i>	8,4 ± 4,2
<i>Hemoglobina postoperatoria (g/dl)</i>	10,9 ± 1,2
<i>Descenso de hemoglobina (g/dl) tras cirugía</i>	3,9 ± 1,8
<i>Transfusión de hemoderivados</i>	1 (8,3)
<i>Complicaciones quirúrgicas</i>	
Incontinencia	4 (33,3)
Estenosis uretral	3 (25)
Daño rectal	0 (0)
Fístula urinaria	1 (8,3)
<i>Infecciones del tracto urinaria</i>	4 (33,3)

4.15.3. Variables clínico-patológicas y resultados oncológicos de la muestra tras la prostatectomía de rescate.

	Media \pm DE / N (%)
<i>Margen quirúrgico afectado</i>	6 (50)
<i>Ganglios afectados</i>	1 (8,3)
<i>Gleason patológico</i>	3,9 \pm 1,8
2-6	3 (25)
7	5 (41,3)
8-10	4 (33,3)
<i>Estadio patológico pormenorizado</i>	
PT2a	2 (16,7)
PT2b	3 (25)
PT2c	2 (16,7)
PT3a	3 (25)
PT3b	2 (16,7)
<i>Progresión bioquímica</i>	8 (66,7)
<i>Progresión metastásica</i>	4 (33,3)
<i>Progresión clínica (local)</i>	3 (25)
<i>Bloqueo androgénico tras cirugía</i>	7 (58,3)
<i>Resistencia a castración</i>	6 (50)
Supervivencia libre de progresión a los 5 años	40,2 \pm 16
Supervivencia libre de metástasis a los 5 años	66 \pm 16
Supervivencia específica a los 5 años	66,7 \pm 15
Supervivencia global a los 5 años	76 \pm 14,8

A partir de los resultados obtenidos en este trabajo, podemos concluir que las mejoras de la técnica quirúrgica y de la radioterapia han mejorado el perfil y la incidencia de las complicaciones quirúrgicas tras la prostatectomía de rescate.

No obstante, el análisis de nuestra serie nos lleva a hacer hincapié en la necesidad de mejorar la selección de pacientes así como acortar los tiempos entre radioterapia y cirugía de cara seguir mejorando los resultados pronósticos y funcionales de esta técnica.

5. Discusión

5.1. Evolución del tipo de paciente candidato a prostatectomía radical a lo largo de 2 décadas (1.989-2.009).

El descubrimiento del PSA en los años 80 hizo posible el diagnóstico precoz de cáncer de próstata y la prostatectomía radical como tratamiento de intención curativa, momento histórico del tratamiento del cáncer de próstata en el que aún hoy estamos. Sabemos que el tipo de paciente tratado con cirugía ha evolucionado en los últimos 25 años porque se ha mejorado con la experiencia en sutileza diagnóstica y en las indicaciones, gracias al conocimiento de los factores clínicos con influencia en el pronóstico. Además, se ha producido una progresiva sensibilización social en la clase médica y en la sociedad civil, que han producido un aumento del número de pacientes diagnosticados y una marcada migración clínico-patológica de los estadios de esta enfermedad⁵³⁻⁵⁶.

En los últimos años se ha producido un cambio significativo en las características preoperatorias de los pacientes con cáncer de próstata tratados con prostatectomía radical. El resultado de este cambio ha sido la aparición de un nuevo perfil de paciente caracterizado por ser más joven, con enfermedad localizada y con niveles más bajos de PSA, lo que se traduce en términos pronósticos en un mejor control local de la enfermedad y de mejores tasas de supervivencia libre de progresión y cáncer-específica^{33,39,40,57-58}.

Sin duda el PSA está en el origen de estos cambios. Su descubrimiento hizo posible el diagnóstico precoz y la posibilidad de tratamiento curativo que supusieron una progresiva universalización del método, un mayor número de pacientes diagnosticados, una aumento de la experiencia quirúrgica, la publicación de resultados, la mejoría en la sutileza diagnóstica y un claro aumento de la sensibilidad de la sociedad frente a la enfermedad. El resultado ha sido una progresiva migración hacia el diagnóstico en estadios clínico-patológicos más precoces^{33,39,40,57-59}. La proporción de los tumores de alto riesgo ha disminuido significativamente. En un estudio con 8.600 pacientes la proporción de bajo riesgo era del 30% en 1.989-1.992 frente al 45% en 1.999-2.001. Además también han cambiado sus características. El determinante ha dejado de ser el PSA o el tacto rectal T3 y ha pasado a ser el índice de Gleason^{33,39,40,56}.

Simultáneamente ha habido un progresivo cambio de los criterios de gradación del Gleason hacia estadios más elevados⁵³.

Todas estas observaciones se ponen en evidencia en la serie aquí analizada. Ahora bien, aunque a lo largo de 20 años ha ido cambiando el tipo de paciente intervenido solo se evidencian dos grupos si se utiliza como criterio de segregación la SLPB. La línea de separación confirma que son los 250 primeros (aquellos operados entre 1.989 y 1.999) los que presentan características significativamente, o en el límite de la significación estadística, peores en las principales variables clínico-patológicas. Este hecho ha sido puesto en evidencia igualmente en otras series^{33,39,40,56}.

Se ha comprobado también una disminución en el diagnóstico de cáncer de próstata incidental (T1a, T1b), debido por un lado al control con tratamiento médico de los síntomas derivados del tracto urinario inferior en pacientes con hiperplasia de próstata y al mayor número de determinaciones de PSA realizadas en los pacientes con este tipo de sintomatología^{40,61}. Estos hechos implican un crecimiento proporcional de los casos diagnosticados por elevación de PSA (T1c)⁶². Nuestra casuística muestra también una disminución del 6,8% al 1,5% en el diagnóstico de cáncer T1a-b entre ambas décadas. ($p < 0,000$). También se evidencia un fenómeno de migración patológica con tendencia hacia pT2, en consonancia con los resultados publicados por otros autores^{57,63-69}. Este hecho implica una evidente mejora también en la expectativa global de supervivencia.

Resulta bastante llamativo el hecho de que tanto el Gleason patológico como los márgenes no sean significativamente diferentes entre los dos grupos de nuestro estudio. Suponemos que se debe a la evolución en los criterios de calificación patológica con una tendencia a aumentar el Gleason, de manera que en la segunda época se califican como gleason 7 pacientes que en la primera habrían sido calificados como gleason 2-6. Este fenómeno de migración de grupos con trascendencia pronóstica, conocido como fenómeno de Will Rogers⁷⁰, podría explicar el hecho de que la SLPB sea significativamente peor en los pacientes Gleason 2-6 del primer grupo frente a los pacientes Gleason 2-6 del segundo ($p < 0,000$). Otros autores tampoco encuentran diferencias en relación con el Gleason⁵⁸. Sucede lo mismo cuando estudiamos los márgenes, puesto que no encontramos diferencias entre los dos grupos ($p = 0,6$). De nuevo, la supervivencia de los pacientes con márgenes libres del primer grupo es significativamente peor que la de los mismos pacientes del segundo grupo ($p < 0,000$). Este hecho seguramente implique que los patólogos hayan afinado en el análisis de la

pieza, por lo que resulta menos probable que pacientes con márgenes afectados sean hoy calificados como negativos.

Podemos decir entonces que nuestra práctica refleja solo dos períodos con diferencias en el tipo de paciente tratado con prostatectomía radical. No ha sucedido un cambio lento y paulatino, porque en este caso probablemente habríamos encontrado más grupos diferentes o mayor heterogeneidad entre grupos. La explicación más razonable supone que hubo un cambio cualitativo en torno a 1.999-2.000; época en la que se produce una auténtica explosión en nuestro país en la determinación de PSA, tanto en medicina general como en análisis de empresa, y un aumento muy significativo en el número de pacientes diagnosticados^{33,39,40}. De hecho, para completar el primer grupo de 250 pacientes operados fueron necesarios 10 años y solo 5 años para los 500 siguientes, manteniéndose a partir de entonces el ritmo constante, sin cambios.

El presente estudio analiza un número importante de pacientes y tiene un notable interés sociológico y médico porque en cierto modo refleja cómo se ha manejado el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata localizado en los últimos 20 años en una institución que trata pacientes de toda la geografía española. En este sentido estos datos pueden suponer una aproximación al manejo de esta enfermedad en nuestro entorno cultural⁴², posiblemente diferente al de los países anglosajones o del norte de Europa.

5.2. Optimización de los Grupos de riesgo de D'Amico añadiendo la información de la resonancia magnética nuclear.

Con la finalidad de estratificar el riesgo de recurrencia de la enfermedad del cáncer de próstata previo a recibir un determinado tratamiento, en 1.998 D'Amico³¹ diseñó unos grupos de riesgo de progresión bioquímica (PB) basados en tres parámetros clínicos de influencia pronóstica independiente (PSA inicial (ng/ml), Gleason clínico y estadio clínico). De esta forma un paciente con PSA<10 ng/ml, Gleason<7 y estadio T1-2a, fue considerado de bajo riesgo de progresión de la enfermedad. Si el PSA era entre 10-20 ng/ml, el Gleason 7 o el estadio T2b, el riesgo era intermedio. Y si el PSA era >20 ng/ml, el Gleason 8-10 o el estadio >T2c, el riesgo de PB era alto. Además de ser validada, esta clasificación se caracteriza por ser práctica, sencilla, reproducible y de contar con el espaldarazo de ser utilizada en las Guías clínicas³² de la American Urological Association (AUA) desde 2.007.

En la estadificación clínica del cáncer de próstata, la RNM con bobina, con sus limitaciones, es el método de imagen más preciso para calificar clínicamente a los pacientes como órgano confinados o no⁷²⁻⁷⁶.

La European Association of Urology (EAU) Section of Urological Research (ESUR)⁷⁷ de 2012, recomienda realizar RNM con antena endorrectal en los pacientes con tumores de riesgo alto e intermedio. La indicación en pacientes de bajo riesgo es discutida. En nuestro estudio se pone de manifiesto que probablemente no aporta nada a la mejoría en la estadificación del grupo.

Pero a pesar de información que aporta⁷⁷ su indicación sistemática es controvertida. No se puede utilizar como criterio de exclusión, porque si bien, globalmente, la infraestadificación puede descender del 42% al 22%, de los pacientes con tumor órgano-confinado los falsos positivos alcanzan el 21%. Por este motivo no es criterio absoluto en la estadificación⁷⁸.

Esta falta de consenso ha limitado el estudio sobre su posible implicación a nivel pronóstico. En este terreno existen pocos trabajos que hayan evaluado el valor pronóstico de esta técnica de imagen⁷⁹.

Por eso nuestro objetivo es determinar si los datos aportados por la RNM, siguiendo criterios radiológicos de estadificación firmemente establecidos⁸⁰⁻⁸⁶, tienen influencia independiente en la SLPB, y de ser así, si se puede optimizar la clasificación pronóstica de D'Amico añadiendo estos hallazgos.

D'Amico⁸⁷ evidencia que la RNM es un factor de influencia independiente en la previsión de afectación capsular, márgenes y vesícula seminal así como de progresión bioquímica. Aunque en los grupos de bajo y alto riesgo clínico (formados por el PSA y el Gleason³¹) la utilidad de la RNM es dudosa, en el grupo de riesgo intermedio la normalidad o no de la RNM influye directamente en la progresión (en los casos en los que RNM es positiva la SLPB a los tres años era del 21% frente al 78% de los que presentan RNM negativa).

En 2.004 Poulakis V et al.⁸⁸⁻⁸⁹ consiguen optimizar exitosamente el modelo de D'Amico con los datos aportados por la RNM. Obtienen un nuevo modelo capaz de predecir significativamente mejor la SLPB. En el estudio multivariado, los factores predictores de SLPB son: el PSA preoperatorio ($p < 0,0001$), Gleason biopsia ($p = 0,006$), estadificación con RNM ($p = 0,002$) y estadificación clínica TNM ($p = 0,03$). Estos resultados son superponibles a los nuestros. Para estos autores, el mejor modelo es aquel que utiliza el PSA preoperatorio, el Gleason de la biopsia y la estadificación con RNM, y es mejor predictor que el que emplea las variables clásicas, de manera que la información aportada por la RNM mejora significativamente la capacidad de predicción de la SLPB. En nuestro estudio la SLPB a 5 años es de 81%, 63% y 41% para RNM T2, RNM T3a y RNM T3b, respectivamente, y el modelo que incluye los datos aportados por la RNM también predice mejor a 5 y 10 años (en los trabajos previos sólo se presentan los datos a 5 años) la SLPB (estudio multivariado, modelo de Cox, bootstrapping). Además, este modelo tiene consecuencias prácticas ya que distribuye a los pacientes en los grupos de manera diferente, pues el 72% y el 66% de pacientes de riesgo intermedio y alto en D'Amico clásico son respectivamente de riesgo bajo e intermedio en nuestra clasificación y sus supervivencias son significativamente mejores que la de los pacientes que no migran.

Este fenómeno de migración de grupos con transcendencia pronóstica conocido como fenómeno de Will Rogers⁷⁰ hace que la nueva clasificación sea, según nuestro modelo, más optimista.

A diferencia de los grupos de riesgo alto e intermedio, la optimización no es tan efectiva en el grupo de bajo riesgo. De los 199 pacientes de bajo riesgo de D'Amico solo 8 son

de riesgo intermedio en nuestra clasificación (en todos los casos por evidenciarse afectación de vesícula seminal en RNM) y ninguno de alto riesgo. Ninguno de los ocho pacientes ha progresado (mediana de seguimiento: 5,5 años (2,1-9,5)). Deducimos que probablemente han sido sobreestadiados con RNM. Si fuera así se podría concluir que en los pacientes de bajo riesgo de D'Amico la RNM no contribuye a modificar el pronóstico y estaría indicada solo por razones tácticas de cara a la cirugía.

El presente estudio pone en evidencia que la utilización de la RNM es decisiva en una mejoría significativa en la predicción clínica del riesgo de progresión. Supera significativamente en precisión a la clasificación de D'Amico. Y es un paso importante en el estudio del riesgo clínico.

Sin embargo, a la espera de que haya más publicaciones en relación con el tema, debemos ser cautos a la hora de hacer afirmaciones demasiado concluyentes.

Además tenemos una limitación al menos teórica. Académicamente los mejores resultados se obtienen con antena endorrectal⁸⁷ y las guías clínicas lo recomiendan. En nuestro estudio aunque inicialmente se utilizó la antena endorrectal, la dificultad de interpretar algunas imágenes, la incomodidad, la mala tolerancia y la convicción de nuestros radiólogos de que su mejoría era como mínimo limitada hizo que se desestimara su utilización sistemática..

5.3. Afectación de vesícula seminal.

La afectación de las vesículas seminales en pacientes tratados mediante prostatectomía radical se asocia a variables de mal pronóstico (mayor grado de diferenciación, mayor incidencia de extensión extracapsular, mayor proporción de afectación ganglionar, entre otros) y en muchos estudios largos es factor de influencia independiente en Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica (SLPB) y Supervivencia Específica (SE)⁹⁰⁻⁹³.

Sin embargo constituyen un grupo heterogéneo dentro del cual hay grupos de riesgo con pronóstico diferente, que pueden ser determinantes en la elección del tratamiento. Es fundamental intentar averiguar en qué pacientes la prostatectomía radical es el tratamiento de elección⁹⁴ y si pueden beneficiarse de un tratamiento complementario. De este conocimiento depende en gran parte la actitud terapéutica en pacientes operados con vesícula seminal afectada.

Por eso, el objetivo de nuestro trabajo es estudiar, en una serie de 1.132 pacientes tratados con prostatectomía radical, la influencia pronóstica de la afectación de la vesícula seminal.

Los pacientes con afectación de vesícula seminal evidencian en la literatura^{93,95} de manera constante, al igual que en nuestro caso, un PSA más alto, un Gleason más elevado, un peor estadio clínico, más márgenes afectados, más adenopatías que los pacientes sin afectación de vesícula seminal.

Es incuestionable el valor pronóstico negativo de la afectación de la vesícula seminal sobre la SLPB y SE^{93,96-98}. En todos los estudios publicados, casi sin excepción, empeora significativamente el pronóstico⁹⁰⁻⁹² y en la mayor parte de las series (en la nuestra también) es una variable de influencia independiente en la SLPB⁹⁰⁻⁹². En las series antiguas la progresión supera el 65%; la progresión metastásica afecta al 50% y una supervivencia a 7 años del 32%. En las series contemporáneas la Supervivencia Libre de Progresión oscila entre 30-50%⁹⁹. En nuestro caso las cifras son similares 41% y 28% en 5 y 10 años.

Sin embargo, el grupo de pacientes con afectación de vesícula seminal es heterogéneo y hoy el objetivo fundamental, es estratificar el riesgo, analizando los factores asociados al pronóstico y diseñar con ellos, si es posible, grupos de riesgo de cara a hacer las

indicaciones más apropiadas de tratamiento. En nuestro caso los factores de influencia independiente son el Gleason patológico 8-10 y PSA >10 ng/ml.

Salomon L. et al.⁹⁶, con 137 pacientes (pT3bN0M0) tratados con prostatectomía radical evidencian, como en nuestro estudio, que el Gleason y PSA son en el estudio multivariado los factores influyentes en la progresión bioquímica. Ni la afectación extracapsular ni la presencia de márgenes positivos resultaron ser variables predictoras en la SLPB de los pT3b. En nuestro caso tampoco lo son.

Hay otros muchos estudios^{97,98} que valoran los factores influyentes en la progresión en pT3b. Epstein JI et al.⁹⁹, demuestran en pacientes pT3bN0, que el Gleason patológico, la afectación capsular y la presencia de márgenes son factores independientes para la progresión. Pero cuando en su análisis excluyen a los sujetos con ganglios positivos, el Gleason y los márgenes dejan de ser predictores. En nuestro estudio están excluidos los pacientes con tratamiento hormonal inmediato y los que tienen afectación ganglionar. No obstante, estos autores, estratifican a los pacientes pT3b utilizando el Gleason, la afectación de márgenes y la invasión vascular de la pieza quirúrgica y los resultados son similares a los descritos a nivel nacional por Zudaire et al.¹⁰⁰.

Tefilli et al.¹⁰¹, indican en un análisis multivariante que la progresión tumoral de los pT3b está condicionada por la afectación de márgenes quirúrgicos, un Gleason >6, y un PSA preoperatorio >10 ng/ml, coincidiendo con los trabajos de D'Amico et al.⁶⁷.

En nuestros 127 pacientes, el Gleason patológico 8-10 y el PSA >10 ng/ml son variables de influencia independiente en la SLPB. Además con ellas hemos sido capaces de diseñar un modelo de riesgo de SLPB caracterizado por una enorme simplicidad pero que es capaz de discriminar el pronóstico de estos pacientes de manera significativa. Según nuestro modelo los pT3bN0 con PSA <10 ng/ml ó Gleason 2-7 tienen una aceptable SLPB con cirugía de $46 \pm 7\%$ y $27 \pm 8\%$ en 5 y 10 años. Los que tienen un PSA >10 ng/ml y un Gleason 8-10 solo de $14 \pm 7\%$ y $5 \pm 5\%$ en 5 y 10 años.

En la estratificación del riesgo de progresión Blute et al.¹⁰² también diseñaron un modelo predictivo tras prostatectomía radical mediante regresión de Cox obteniendo una SLPB a 5 años del 30% para los casos con ganglios negativos que presentan un Gleason de 7 o mayor combinado con un PSA >10 ng/ml, márgenes positivos y afectación de vesículas. Cheng et al.¹⁰³, hallaron unas tasas similares de SLPB cuando incluyeron a sujetos con ganglios positivos.

Estos autores consideran pues al estadio pT3b como un factor de mal pronóstico pero no aislado sino condicionado por la coexistencia de otros factores desfavorables¹⁰²⁻¹⁰⁴. En

nuestra serie analizada en conjunto, pT3b per se cómo en combinación con otras variables predictoras (Gleason patológico 8-10 y PSA >10 ng/ml), resultó influir negativamente en la supervivencia.

En nuestro estudio se evidencia que el grupo de pacientes pT3b es heterogéneo en pronóstico y que se puede seleccionar con las variables clínico-patológicas un grupo de pacientes (Gleason <8 y PSA <10 ng/ml) con buenos resultados con prostatectomía radical.

Se ha discutido mucho si el tratamiento complementario inmediato mejora la SE¹⁰⁵⁻¹¹¹. Zincke H et al.¹¹¹ publicaron en 2.001 que el BA adyuvante frente al de rescate mejoraba la SE en pT3b. Estudiaron 707 pT3bN0M0 prostatectomizados entre 1966 y 1994. 157 pacientes se trataron con BA adyuvante y 550 solo tras la progresión. Ambos grupos eran homogéneos en cuanto a edad, Gleason y PSA preoperatorio. Aunque los pacientes con tratamiento inmediato presentaron significativamente mayor proporción de márgenes positivos (66% versus 33%) la SE era significativamente mejor. (95% versus 87%, $p<0,04$).

Desde entonces se han publicado múltiples trabajos con resultados contradictorios y solo podemos decir que a día de hoy no se sabe si la adyuvancia hormonal beneficia a estos pacientes. Parece que retrasa la progresión pero no modifica la supervivencia¹¹²⁻¹¹⁸, por lo que la indicación de tratamiento inmediato hoy no se justifica.

En nuestro estudio, el tratamiento con BA adyuvante adelantó el tiempo hasta la resistencia a castración, no obstante, igualó la SE a la del grupo de mejor pronóstico (los tratados en régimen de rescate). Sin embargo, el número escaso de pacientes, la elección no aleatoria en la indicación del tratamiento complementario y la evidencia de más adenopatías en el grupo adyuvante nos impiden hacer afirmaciones contundentes. Además una tercera parte del grupo adyuvante y de rescate recibieron radioterapia concomitante.

Actualmente no puede haber ninguna recomendación definitiva en cuanto a su inicio inmediato o diferido, al menos hasta que no se aporten más resultados provenientes de estudios aleatorizados.

5.4 Modelo clínico predictivo de afectación de vesícula seminal.

En los últimos 20 años con la finalidad de anticipar un pronóstico en el cáncer de próstata previo a su tratamiento, se han elaborado numerosos nomogramas predictivos. Estos modelos creados a partir de las variables clínicas son capaces de proporcionar multitud de información valiosa en el momento del diagnóstico, así como la probabilidad de presentar un determinado estadio patológico previo al análisis patológico de la pieza quirúrgica o la probabilidad de supervivencia libre de progresión tras la prostatectomía radical.

Permiten estratificar un riesgo determinado según las características individuales de cada paciente, de manera que pueden ser especialmente útiles ayudando en la toma de aquellas decisiones prácticas con mejores resultados desde el punto de vista pronóstico y funcional.

El PSA preoperatorio, el estadio clínico y el grado de Gleason procedente de la biopsia, son variables universales empleadas en la elaboración de estos modelos¹¹⁹.

En el año 1.987, en la era pre-PSA, Oesterling et al.¹²⁰ documentaron que los mejores predictores del estadio patológico definitivo del cáncer de próstata clínicamente localizado no eran las variables clínicas analizadas de manera individual, sino la combinación de las mismas agrupadas en modelos, siendo el estadio clínico, la fosfatasa ácida prostática sérica y el gleason preoperatorio, las más importantes.

Unos años más tarde, en 1.993, Partin et al.¹²¹⁻¹²³ desarrollarían este concepto, elaborando en 1.997 el primer nomograma predictivo occidental combinando las variables clínicas; PSA inicial, estadio y Gleason clínico, para predecir el estadio patológico definitivo. Posteriormente, en 2.001, este modelo fue actualizado y se convertiría en el nomograma de referencia de los futuros venideros.

Los siguientes nomogramas americanos vendrían de la mano de Blute et al.¹²⁴ en el año 2.000 y Penson et al.¹²⁵ en el año 2.002.

Los nomogramas europeos no llegarían hasta el año 2.003, 2.004 y 2.005, por parte de Graefen et al.¹²⁶, Augustin et al.¹²⁷ y Eskicorapci et al.¹²⁸, respectivamente.

Es bien sabido que las características del cáncer de próstata varían según razas. En concreto, la población japonesa presenta unas cifras de PSA y unos volúmenes prostáticos diferentes de la raza blanca¹²⁹. Por ello, Naito et al.¹³⁰ desarrollaron en 2.008

la versión japonesa del nomograma predictivo creado inicialmente por Partin et al., basándose en las mismas variables clínicas. Según su modelo, un paciente con un PSA preoperatorio <10 ng/ml, un gleason de 7 en la biopsia y un tacto rectal sin enfermedad palpable (estadio T1c), tenía una probabilidad del 2% de ser pT3b. Si aplicamos en nuestro modelo de riesgo clínico predictivo las características de este mismo paciente, pertenecería al grupo 2 y tendría una probabilidad del 6,5%.

En el cáncer de próstata, la afectación de vesícula seminal es un importante factor de mal pronóstico en la recurrencia de la enfermedad tras la prostatectomía radical¹³¹⁻¹³⁶. Su invasión influye significativamente de manera negativa en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia cáncer-específica.

Históricamente en torno al 26% de las piezas de prostatectomía radical presentan afectación de vesícula seminal^{137,138}, dicha tasa de afectación se ha visto disminuida drásticamente con la migración de los estadios clínicos que ha sufrido esta enfermedad actualmente⁴¹, por lo que esta incidencia varía según las series^{130,139-142}.

Sin duda alguna el PSA está en el origen de estos cambios, su descubrimiento en los años 80 hizo posible los programas de detección temprana de esta patología basados en el screening del PSA. En consecuencia, varios autores han cuestionado la sección completa de la vesícula seminal durante la cirugía^{143,144}. Argumentan que la preservación de las mismas podría tener un efecto positivo sobre la incontinencia urinaria, la disfunción eréctil, además de reducir el tiempo quirúrgico y la pérdida de sangre^{143,145}.

Contrariamente, Baccala et al.¹⁴⁰ hicieron especial hincapié en la necesidad de identificar a los pacientes cuyo riesgo de afectación de vesículas era mayor, precisamente para que pudiesen beneficiarse de la eficacia terapéutica de su sección completa.

La importancia de predecir el riesgo de afectación de vesículas seminales radica en la diversidad de las alternativas terapéuticas ofertadas actualmente en el tratamiento del cáncer de próstata. Recientemente se han implantado en nuestra sociedad terapias locales como la braquiterapia, y en menor medida la crioterapia y los ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU). Sin embargo, estas opciones terapéuticas no son adecuadas para tratar el cáncer de próstata localmente avanzado. Por este motivo, es fundamental intentar predecir el riesgo de tener las vesículas afectadas antes de llevar a la clínica práctica alguna de estas terapias, de cara a seleccionar aquel tratamiento que ofrezca al paciente un mejor control de la enfermedad a largo plazo.

Si Partin et al. fueron los primeros en diseñar un nomograma, Koh et al.¹⁴¹, en 2.003, fueron los pioneros en desarrollar un nomograma predictivo específico de afectación de vesícula seminal, obteniendo una precisa estratificación del riesgo de ser pT3b.

Cuatro años más tarde, Gallina A et al.¹³⁹, en 2.007, también desarrollaron una versión europea del nomograma predictivo de probabilidad de invasión de las vesículas seminales tras la prostatectomía radical. En sus resultados, el PSA, la suma de gleason en la biopsia, el estadio clínico y el porcentaje de cilindros afectados, resultaron ser predictores de afectación patológica localmente avanzada en la regresión logística multivariante. Además, sus resultados fueron respaldados por autores como Guzzo et al.¹⁴², y otros¹²⁷.

A los nomogramas anteriores se fueron sumando los hallazgos de Ohori M et al.¹⁴⁶, quienes elaboraron un nomograma predictivo de ser calificado como pT3b en 466 pacientes intervenidos en tres instituciones japonesas entre 1.990-2.004. En su modelo, el PSA preoperatorio, gleason clínico, estadio clínico y la presencia de cáncer en los cilindros obtenidos en la base de la próstata a través de la biopsia, fueron las variables clínicas predictoras significativas en la afectación de vesícula seminal.

Observamos pues como las variables predictoras varían según los nomogramas diseñados en las diversas series, no obstante, el PSA inicial, el gleason y el estadio clínico, son por excelencia las tres que siempre se mantienen como firmes predictoras¹¹⁹. En nuestro estudio multivariado de factores clínicos relacionados con la afectación de vesícula seminal, estas tres son las únicas significativas.

Entre los rasgos favorables a destacar es que en nuestro medio existen pocos trabajos que hayan desarrollado modelos similares al nuestro¹⁴⁷ y con pacientes españoles.

Por otra parte, la mayor limitación de nuestro trabajo es que no se trata de un verdadero nomograma sino de un modelo predictivo basado en grupos de riesgo en el que no existe representación gráfica, ni estudio de calibración ni de discriminación entre los “casos” y los “no casos”. Por lo tanto debemos de ser cautos a la hora de comparar nuestros resultados con los de los verdaderos nomogramas mencionados anteriormente. Además se trata de un estudio retrospectivo de centro único no centralizado. Estos hechos, dificultan su validación y nos impiden hacer afirmaciones contundentes.

No obstante, el presente estudio analiza un número importante de pacientes y pese a que no es original tiene un notable interés sociológico y médico ya que se trata de una institución que trata pacientes de toda la geografía española. En este sentido estos datos pueden suponer una verdadera aproximación al riesgo de afectación de vesícula seminal

en nuestro entorno cultural, con connotaciones posiblemente diferentes al de los países anglosajones o del norte de Europa.

Como conclusión, el nomograma predictivo combina una serie de variables clínicas preoperatorias como el PSA inicial, el estadio clínico y el gleason de la biopsia de próstata, todas ellas significativas en el estudio multivariado. De esta manera, el modelo clínico permite una aproximación precisa al riesgo de afectación de vesículas seminales, lo cual es fundamental de cara a optimizar aquel tratamiento que ofrezca a los pacientes con cáncer de próstata los mejores resultados pronósticos y funcionales.

5.5. Valor pronóstico de los márgenes quirúrgicos afectados en pT2.

Los márgenes positivos son un factor de influencia independiente en prácticamente todas las series largas de prostatectomía radical publicadas¹⁴⁸⁻¹⁶⁹.

Se considera que un tumor tiene margen positivo cuando las células neoplásicas están en contacto con la tinta china con la que se ha pintado la superficie de la pieza.

La clasificación TNM define pT2 como el tumor que no tiene extensión extracapsular. La definición es independiente de que la pieza tenga o no márgenes afectados. La afectación de márgenes no es criterio de calificación de los pT2.

Calificar un tumor como pT2 no está exento de dificultades. La próstata no tiene histológicamente una verdadera cápsula en toda su superficie¹⁷⁰. Los patólogos han intentado definir objetivamente las distintas situaciones que se requiere para un diagnóstico de afectación extracapsular¹⁷¹. Pero a pesar de todo, en la práctica, la calificación es un ejercicio subjetivo con una variabilidad más o menos grande inter-observador¹⁷²⁻¹⁷⁴. Y esto es especialmente cierto en pacientes calificados como pT2 y márgenes afectados.

El concepto pT2 y márgenes afectados parece una contradicción de los términos pero es posible porque en la clasificación TNM todo paciente que no evidencia afectación extracapsular al margen de que tenga márgenes afectados o no, es pT2. Sabemos de las dificultades que la valoración de afectación extracapsular tiene con frecuencia y especialmente en estos casos¹⁷².

Presentamos en una serie larga un análisis retrospectivo del impacto de los márgenes positivos en pacientes pT2. Con un seguimiento largo (mediana 7,4 años) valoramos si tiene significación en la SLPB y si en todos los casos tiene la misma significación o no. Todas las series largas de prostatectomía radical publicadas evidencian un porcentaje de pacientes con márgenes afectados que oscila entre un 11%-48%^{175,176} y al margen de todas las dudas sobre su valor real, un porcentaje de pacientes pT2 con márgenes afectados que oscila entre un 8%-23%^{156,159}.

En nuestro caso en una serie de 1.132 pacientes operados el 37% tiene afectación de márgenes (de los 1.090 incluidos finalmente para este estudio, el 35,8%). El 60% de los pT3 y el 21% de los pT2. Parecen porcentajes demasiado altos, sin embargo una serie

de dos centros de prestigio (Fox Chase Center y Mayo Clinic) con 11.729 pacientes que abarca 1.990-2.006 prácticamente la misma época que la nuestra (que es 1.989-2.009), comunica un 23,4% de márgenes en órgano-confinados, un 51% en pT3 y un porcentaje global de 31% de márgenes en toda la serie.

En la literatura hay una disminución con el paso del tiempo de los márgenes afectados en pT2. En las series con pacientes posteriores a 2.000-2.004 solo un 13-15% de pT2 tiene márgenes afectados. La razón es una mejor selección de pacientes. En nuestro caso eso no sucede.

Globalmente los márgenes afectados son factor de riesgo independiente en la SLPB en la inmensa mayoría de las series publicadas^{156,159-169}, y lo mismo sucede en nuestra serie. Progresa el 47% y la SLPB es a 5 y 10 años de 54,2% vs 86,1% y 44,6% vs 77,9% para márgenes (+) y (-), respectivamente ($p < 0.0001$). (Figura 4.9.2). En el estudio multivariado los márgenes afectados tienen significación pronóstica independiente (HR: 1,9; IC 95% 1,5-2,5, $p < 0,000$), junto con pT3b, estadio clínico T2, PSA inicial, Gleason patológico 7-10. Tabla 4.6.2.

Sin embargo la influencia en la SLPB de los márgenes afectados en pT2 es más confusa. En sentido estricto y de acuerdo con la definición de TNM indicada más arriba, pT2 con márgenes afectados es el resultado de una incisión quirúrgica inadvertida de la cápsula en un tumor confinado a la próstata. Pero la realidad no es tan sencilla. La valoración de márgenes afectados a veces no es fácil (motivo por el que la incidencia de márgenes afectados varíe tanto (oscila entre un 10-60%¹⁷⁷) pero es más difícil aún en pT2, porque no solo depende de la buena o mala técnica quirúrgica o de la experiencia del cirujano sino, al menos en una parte importante, a que la pieza puede haber sido alterada por las maniobras quirúrgicas e incluso por la metodología en la valoración y en su análisis patológico^{175,177-179}. El problema no reside tanto en la valoración de márgenes sino en la valoración de extensión extracapsular sobre todo a nivel del apex donde la cápsula no está bien definida¹⁷².

Por estos motivos los márgenes en pT2 que parece un concepto contradictorio en los términos se han valorado de forma diversa.

Para la SDSG (Search Database Study Group) pT2 con márgenes afectados deben ser recalificados como pT3 porque con 1.621 pacientes estudiados la SLPB es idéntica entre pacientes pT2 con márgenes afectados y pT3a y las características clínicas son igualmente similares y significativamente distintas de pT2 con márgenes negativos¹⁸⁰.

En nuestro estudio no se puede decir lo mismo. El grupo de pacientes pT2 con márgenes no se diferencia en absoluto del grupo sin márgenes en las variables clínico-patológicas influyentes y es además absolutamente diferente del grupo pT3 con márgenes. Además aunque la SLPB es peor que en pT2 con márgenes negativos es significativamente mejor que pT3 márgenes positivos y lo es en el multivariado de la SLPB (en relación con márgenes negativos el grupo pT2 con márgenes afectados tiene un HR:2,2 mientras que en pT3 el HR es de 3)(datos no mostrados).

Para otros es un artefacto que carece de influencia pronóstica^{180,181}. Es el caso de Swindle et al.¹⁵⁹, que no evidencian diferencias significativas en SLPB (93,9% y 92,1% para pT2(-), y 92,7% y 84,1% para pT2(+)) en 5 y 10 años (p=0,2761).

Sin embargo en nuestro estudio y en la mayoría de los publicados^{151,152} la afectación de márgenes en pT2 es un dato muy significativo porque tiene una influencia predictora independiente en relación con la SLPB. En nuestro estudio de la SLPB de todos los pT2, la afectación de márgenes es un factor de influencia independiente en el estudio multivariado.

Esto podría indicar que la causa de los márgenes es un error quirúrgico trascendente, una mala praxis quirúrgica¹⁷². No nos parece una explicación suficiente. En nuestro centro, el equipo de cirujanos ha sido corto en número y el mismo desde el principio y sin embargo con el paso del tiempo no ha disminuido el porcentaje de márgenes en pT2. La explicación puede estar en otra parte. Hemos buscado factores influyentes en la SLPB en el grupo de pacientes pT2 con márgenes afectados y se ha puesto en evidencia que el grupo es heterogéneo y se ha podido diseñar dos grupos de riesgo significativamente diferentes en relación con la SLPB. El grupo más importante (86% de los pacientes) tiene una SLPB peor al grupo de márgenes negativos y en estos casos los márgenes siguen teniendo carácter pronóstico. Podría suponerse que en estos pacientes los márgenes no son artificiales o “falsos”. El resto de pacientes (14%) son de pronóstico similar a los pT3 con márgenes positivos lo que sugiere una mala calificación. Los estudios de variabilidad inter-observador entre patólogos expertos en urología indican que la dificultad mayor y la fuente de errores más común están en la afectación extracapsular y menos en la valoración de márgenes¹⁷². Las razones son la dificultad de identificar a veces la cápsula y las lesiones térmicas o de aplastamiento de los bordes. Por estos motivos los pacientes pT2 con márgenes afectados constituyen un grupo heterogéneo en el que se mezclan márgenes atribuibles a la cirugía; márgenes por

deficiencias técnicas en el manejo de la pieza y pacientes infraestadiados. Es esencial valorar todas las variables clínico-patológicas para determinar el pronóstico.

5.6. Margen quirúrgico pormenorizado. Valor pronóstico de la multifocalidad en pT2 con márgenes afectados.

En todas las series largas de prostatectomía radical publicadas, casi sin excepción, los márgenes quirúrgicos afectados son un factor de influencia independiente en la Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica (SLPB)^{156,159-169,182-188}. Sin embargo, los pacientes con márgenes afectados no constituyen un grupo homogéneo de pacientes, ni siquiera dentro del mismo estadio patológico, ni siquiera ajustando por el resto de variables clínico-patológicas, y esto es debido a que, el número y la localización de los márgenes son diferentes en cada paciente.

En consecuencia se ha cuestionado la implicación pronóstica que tienen los márgenes pormenorizados. Parece haber consenso en que la multifocalidad asocia peores tasas de SLPB^{162,185,187,189}, no obstante, los resultados son contradictorios^{164,169,182-188} en cuanto al pronóstico que confieren los márgenes según el lugar de afectación. Esto es especialmente importante, sobre todo a nivel del ápex¹⁸² prostático en donde la cápsula no está bien definida¹⁷², o en la zona posterolateral por donde discurren los pedículos vasculo-nerviosos¹⁹⁰ y cuya preservación quirúrgica es intencionada¹⁶⁹.

Sabemos que en los pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con cirugía radical los márgenes quirúrgicos son un factor de influencia independiente en la SLPB^{156,159-169,182-188}.

Sin embargo, del mismo modo que el PSA, el Gleason o el estadio clínico-patológico se categorizan estratificando el riesgo, los márgenes quirúrgicos también deben ser pormenorizados.

Presentamos en una serie amplia con 1.132 pacientes operados durante 20 años, un análisis retrospectivo del impacto de la pormenorización de los márgenes quirúrgicos en pT2(+). Con una mediana de seguimiento larga valoramos si tienen significación pronóstica en la SLPB y si en todos los casos es la misma.

Actualmente los resultados publicados son contradictorios^{165,191}, existe controversia sobre la relevancia pronóstica que tiene la localización anatómica y el número de los márgenes afectados^{163,165,169,185,192}.

Eastham JA et al.¹⁶⁹, encuentran un mayor riesgo de progresión cuando el margen afecta a la región posterolateral y junto a los pacientes con afectación multifocal presentan peores tasas de SLPB, siendo además la multifocalidad influyente en el multivariado del grupo pT2. Los resultados son similares a los publicados por Kordan Y et al.¹⁸⁴, quienes confieren al ápex peores tasas de SLPB en pT2, sin embargo, en el análisis multivariado únicamente son influyentes el PSA, el Gleason patológico y la multifocalidad. Contrariamente, Obek et al.¹⁹² comunican en 495 pacientes que la afectación apical es la más frecuente pero que sin embargo no es influyente en la SLPB.

Para Pettus et al.¹⁸² la multifocalidad carece de trascendencia pronóstica, ya que cuando estratifican los márgenes de 498 pacientes según sean unifocales y multifocales no encuentran diferencias en la SLPB. No puede decirse lo mismo de nuestros resultados en donde la multifocalidad es influyente en la SLPB de los pT2(+), y lo es también en el multivariado.

En nuestro estudio, la SLPB es similar cuando la afectación es unifocal con independencia de la zona afectada por el margen (lóbulo derecho, lóbulo izquierdo, ápex y región proximal), pero el pronóstico es significativamente peor en la afectación multifocal, en este sentido contamos con el espaldarazo de importantes publicaciones anteriores. En un estudio¹⁸⁵ con 210 pacientes tratados con prostatectomía radical y márgenes afectados, de los cuales el 25% son multifocales, comunican que la SLPB no es diferente según la localización del margen pero que sin embargo la multifocalidad es influyente en la progresión bioquímica junto con el PSA >20 ng/ml y afectación de vesícula seminal, y no son los únicos en otorgar a la multifocalidad de los márgenes afectados un peor pronóstico^{163,187,189}.

Finalmente, Van der Kwast et al.¹⁸⁶, en un estudio randomizado con 1500 pacientes prostatectomizados con márgenes afectados observan que en el grupo control (vigilancia activa) los pacientes con afectación multifocal tienen peor SLPB que los que presentan un solo margen. Mientras que en el grupo que recibe radioterapia adyuvante inmediata (60 Gy) desaparecen estas diferencias.

En nuestra serie, los pacientes con márgenes afectados son tratados solo si evidencian progresión bioquímica. Quizás podría discutirse si a los pacientes del grupo 2 (pT2(+)) que presentan un PSA >15 ng/ml y/o afectación multifocal) que son el 37% y cuyo riesgo de progresión bioquímica es del 46% a 5 años les beneficiaría el tratamiento con radioterapia adyuvante. No somos partidarios porque no se ha demostrado que la radioterapia de rescate obtenga peores resultados que la radioterapia adyuvante y porque

más de la mitad de los pacientes habrían sido sobretratados. Esto es más evidente cuando se trata de los pacientes del grupo 1 con un pronóstico significativamente mejor. Los datos indican que los pacientes pT2 con márgenes afectados son un grupo heterogéneo desde el punto de vista pronóstico que se pueden separar en dos grupos de pronóstico significativamente diferente y que si fusionamos el grupo 1 de pT2(+) con los pT2(-) y fusionamos el grupo 2 de pT2(+) con los pacientes pT3(+), no se produce un fenómeno de Will Rogers⁷⁰ ni de manera directa ni a la inversa puesto que en el primer caso la SLPB a 5 y 10 años es de $86\pm 1\%$ y $79\pm 2\%$ y no es significativamente peor que la SLPB de los pT2(-), mientras que en el segundo grupo fusionado la SLPB es de $45\pm 3\%$ y $35\pm 3\%$ en 5 y 10 años y tampoco mejora con respecto a la SLPB de los pT3(+) (datos no mostrados).

Debemos interpretar estos hechos pensando que la metodología actual de estadificación (anatomopatológica y TNM) al menos en pT2 tiene limitaciones en algunos puntos. Algunos márgenes no son auténticos márgenes. Nuestros resultados indican que los pacientes del grupo 1 que no se diferencian en el pronóstico de los pT2 con márgenes negativos están sobreestadiados y que los pacientes del grupo 2 que tienen el mismo pronóstico que los pT3 están infraestadiados. Este trabajo pone en evidencia las limitaciones técnicas de definición de márgenes patológicos que se sabe tiene dificultades reales. Los patólogos a pesar de haber intentado definir objetivamente las distintas situaciones que definen afectación de márgenes admiten que hay variabilidad interobservador especialmente en pT2¹⁷¹⁻¹⁷⁴.

Nuestro estudio tiene interés porque supera las limitaciones de la estadificación convencional y permite calificar desde el punto de vista pronóstico, a cada paciente pT2 con márgenes positivos.

Por todos estos motivos es esencial valorar todas las variables clínico-patológicas influyentes en el pronóstico, porque los pacientes pT2 con márgenes afectados constituyen un grupo heterogéneo en el que con frecuencia se mezclan márgenes iatrogénicos por cirugía inadvertida, verdaderos márgenes, lesiones atribuibles a maniobras quirúrgicas o a deficiencias técnicas en el procesamiento anátomo-patológico de la pieza.

5.7. Tratamiento antiandrogénico por progresión bioquímica. Factores influyentes en la resistencia a la castración.

Entre un 15-40% de los pacientes tratados con prostatectomía radical evidencia progresión bioquímica (PB) con el tiempo¹⁹³⁻¹⁹⁸. Al menos un 40-60% sigue tratamiento con bloqueo androgénico (BA). Se trata de un tratamiento paliativo y en un tiempo muy variable¹⁹⁹ evidencian resistencia a castración (RAC). A partir de este momento y a pesar del desarrollo en los últimos años de nuevas opciones terapéuticas la muerte es inevitable^{200,201}.

Es fundamental conocer los factores clínico-patológicos predictores del tiempo hasta la RAC y hasta la muerte. De este conocimiento depende en gran parte la actitud terapéutica en pacientes operados con PB. Hay varios estudios publicados sobre historia natural del tiempo hasta la muerte o hasta evidencia de metástasis en pacientes con PB tratados de forma diferida con BA^{193,202,203} o la influencia del tiempo hasta PB en la supervivencia global (SG)²⁰⁴ o los factores influyentes en la supervivencia específica (SE)^{205,206} o su comparación con la SE de los pacientes sin progresión¹⁹⁴.

Todos los estudios mencionados son extranjeros con unas connotaciones probablemente diferentes a las nuestras.

Los pacientes con cáncer de próstata localizado que experimentan PB tras la cirugía son tratados en un 50% con bloqueo androgénico^{207,208}. Este tratamiento produce una respuesta clínica favorable en el 80% de los casos y aunque siempre es temporal e incompleta, probablemente prolonga la supervivencia global de los pacientes. Su beneficio terapéutico a corto plazo es incuestionable.

Todos los pacientes tratados con BA, en un momento determinado²⁰⁹ se vuelven hormono-refractarios e inician una PB y clínica que conduce al paciente a la muerte de manera inexorable. En pacientes metastásicos con este tratamiento el 35-40% de los pacientes progresa en el primer año. El 50% muere antes de 3 años y solo el 5-10% vive 10 años. Sin embargo, el 66% de los pacientes metastásicos no sometidos a tratamiento hormonal mueren en 9 meses²¹⁰.

En pacientes con cáncer de próstata localizado con PB la aparición de RAC es mucho más larga. En nuestro estudio, con una notable mediana de seguimiento de 9,2 años, la

mediana desde cirugía a RAC es de 14 años (desde PB 11,5 años datos no mostrados). Se han publicado varios estudios sobre la historia natural de pacientes intervenidos con PB tratados con BA inmediato o diferido. El primer estudio extenso publicado por el Johns Hopkins¹⁹³ analiza 304 pacientes (de 1.997 sometidos a cirugía radical) con PSA>0,2 ng/ml, sin tratamiento hasta la evidencia de metástasis y con manipulación hormonal después hasta la muerte. La mediana hasta la aparición de metástasis es de 8 años (en 5 años el 63% está libre de metástasis) y es dependiente del tiempo desde la cirugía hasta la elevación (<2 años), del PSA-DT <10 meses y del Gleason patológico 8-10. Desde el desarrollo de metástasis, la mediana de supervivencia es algo menor que 5 años. La única variable influyente es el tiempo en desarrollar metástasis desde la cirugía (1-3 años versus resto). En nuestro estudio el tratamiento lo iniciamos en el momento en que se produce la PB por lo que solo podemos comparar la SE que es mejor en nuestro caso (17 años desde la cirugía; 15 años desde la PB) a pesar de tener un seguimiento mayor.

Lo anteriormente mencionado se mantiene al comparar nuestros datos con los publicados por el mismo grupo en otro estudio más extenso²⁰². Analiza 379 pacientes y evidencia una SE de 55% en 15 años (con una mediana de seguimiento de 10 años no disponen de mediana de SE). En nuestro caso a 15 años es de 76% y tampoco disponemos de mediana para la SE con el seguimiento actual. La única diferencia en el tratamiento es el momento del tratamiento con BA; inmediato en nuestro caso y en el momento en que aparece progresión metastásica en el suyo. ¿Podría interpretarse como que el tratamiento de rescate precoz mejora la SE de forma similar a como lo hace en pacientes radiados a los que se asocia BA?.

Otro estudio también extenso publicado en *Urology*²⁰⁴, con 213 pacientes con PB evidencia a 10 años la misma supervivencia que los que no la tienen (88% vs 93%, respectivamente) y el 74% no tiene enfermedad metastásica. En nuestro caso sin embargo hay diferencias significativas entre los que evidencian progresión bioquímica y los que no lo hacen. Esta diferencia se debe a que en nuestro caso el seguimiento es significativamente mayor que en el trabajo mencionado (56 meses desde cirugía; 34 desde PB).

Hay un estudio²¹¹ sobre la historia natural de los pacientes con carcinoma clínicamente localizado sometidos a prostatectomía radical que nunca negativizaron el PSA, con 160 pacientes no tratados hasta evidencia de progresión metastásica. Al finalizar el estudio 21% ha muerto de cáncer de próstata y 47% evidencia metástasis. La probabilidad de

estar libre de metástasis en 3, 5, 7 y 10 años es de 68%; 49%; 38% y 22%. Los factores influyentes son: Gleason 8-10, mediana hasta metástasis 2,5 años frente a 6 años y sobre todo la inclinación de la curva de ascenso del PSA. Si es $>0,05$ la mediana hasta metástasis es de 3,5 años y si es $<0,05$ de 13 años.

Halabi et al.²¹², Smaletz O et al.²¹³, y otros²¹⁴⁻²¹⁷, comunican que el gleason de la pieza 8-10 influye significativamente en la SE siendo factor pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata resistente a castración.

Sabemos que la RAC es el último peldaño de una escalada evolutiva cuyo punto de partida fue la PB. Dicha progresión está determinada por una serie de características clínico-patológicas intrínsecas al tumor. El presente estudio tiene como objetivo evidenciar si es posible las variables influyentes en el tiempo desde la cirugía hasta la RAC y hasta la muerte. Además de las variables clínico-patológicas convencionales hemos hecho especial hincapié en el valor pronóstico del PSA-DT, una medida que determina la actividad biológica del tumor y que en la práctica totalidad de los estudios que la determinan tiene valor pronóstico decisivo²¹⁸. Típicamente un PSA-DT superior a 80 días se asocia con mejores resultados al tratamiento²¹⁹. De hecho, en dos grandes ensayos como el South West Oncology Group (SWOG 9916)²²⁰ o como los realizados por el Cancer and Leukemia Group B (CALGB)²²¹, el PSA-DT fue el criterio determinante en la supervivencia de los pacientes. En nuestro estudio los factores predictivos independientes de RAC son; la afectación de vesícula seminal, el PSA-DT <6 meses y la velocidad de crecimiento del PSA $>0,84$ ng/ml/año.

En lo que refiere al tiempo de supervivencia hasta la muerte aunque el Gleason 8-10 es influyente en el estudio univariado, en oposición a otros trabajos publicados no lo es en el multivariado. Se trata de una serie histórica, suponemos que se debe a la evolución del tipo de paciente candidato a prostatectomía radical en los últimos 20 años⁴¹, debido a los cambios en los criterios de calificación patológica con una tendencia a aumentar el Gleason⁶⁰, y a los fenómenos de migración de los estadios clínico-patológicos que ha sufrido esta enfermedad^{33,39}.

El único factor predictor independiente en la supervivencia hasta la muerte es el valor de Ki-67. Ki-67 es un antígeno nuclear presente en las fases G1, S, G2 y M del ciclo celular. Se correlaciona con la proliferación celular y su expresión indica de manera indirecta una intensa actividad biológica del tumor y mal pronóstico^{44,222-224}. Por cada aumento de expresión del 1% de tejido teñido para este marcador, el riesgo de fallecer por cáncer de próstata se incrementa en un 5% (HR:1,05; IC 95% 1,008-1,09, $p<0,02$).

El mejor punto de corte es el 10% de células teñidas (mediana de supervivencia desde la RAC hasta la muerte es de 11 meses si es superior al 10% y de 5,5 años si es inferior a 10%). La originalidad de estos datos es obvia pues no se ha publicado hasta ahora. Tiene una notable importancia porque de confirmarse estos resultados en otros estudios estamos frente a un nuevo aporte a la valoración del pronóstico en este tipo de tumores. Además tiene la gran ventaja de que es técnicamente fácil de realizar por inmunohistoquímica en cualquier tejido prostático; material de RTU²²³, material de biopsia prostática²²⁴, material tras prostatectomía radical⁴⁴; y en cualquier departamento de histopatología.

Por último, el 75,3% (58 de 77) de los pacientes con RAC tienen afectación metastásica actualmente, sin embargo no hemos estudiado la influencia del tiempo hasta la progresión metastásica en la SE. Tampoco hemos considerado el tiempo desde la prostatectomía radical hasta la PB y su asociación con la SE, constituyendo una limitación importante puesto que existen trabajos en los que se evidencia que es un factor de influencia independiente²⁰². Además se trata de un estudio retrospectivo, de centro único no centralizado, en el que el escaso número de pacientes nos impide hacer afirmaciones contundentes.

5.8. Radioterapia de rescate. Factores influyentes en la respuesta.

Entre un 15-40% de los pacientes tratados con prostatectomía radical evidencia progresión bioquímica (PB) con el tiempo¹⁹³⁻¹⁹⁸. La indicación de radioterapia (RTP) de rescate en pacientes tratados con cirugía es un tema muy discutido. Solo en lengua inglesa se han publicado desde 1.990 más de 200 artículos. Muy a su pesar la actitud general sigue siendo relativamente renuente. Se estima que el 50% de los urólogos mantienen actitud expectante, el 30% indican rescate con bloqueo androgénico (BA) y el resto con RTP²²⁵.

De entre las distintas opciones terapéuticas, el rescate con RTP es la única opción potencialmente curativa²²⁶. Sin embargo el 10-61% de radiados evidencia PB pos-RTP²²⁷⁻²³⁰ por fracaso del tratamiento. Es fundamental conocer los factores clínico-patológicos influyentes en el fracaso radioterápico^{227,231}. De este conocimiento depende en gran parte la actitud terapéutica en pacientes operados con PB.

La mayoría de los estudios publicados pertenecen al ámbito anglosajón con unas connotaciones probablemente diferentes a las nuestras.

En los pacientes con cáncer de próstata localizado tratados quirúrgicamente con posterior PB no existe un consenso basado en la evidencia científica sobre cuál es el mejor tipo de tratamiento. No se han publicado hasta hoy estudios aleatorizados, doble ciego y con número suficiente de pacientes para hacer cualquier afirmación.

Hay tres aspectos determinantes en la elección de RTP de rescate: La dificultad para determinar si la recurrencia es local o sistémica, la benigna historia natural de los pacientes con PB y la falta de evidencia de mejoría en la supervivencia. Estos tres hechos, a pesar de que es la única opción curativa en pacientes con recurrencia, determinan que menos del 50% de los que son tratados de forma complementaria reciba RTP²³².

Sabemos que el rescate con RTP no es igual de efectivo en todos los pacientes. En torno al 10-61% fracasan con el tratamiento y evidencian PB pos-RTP²²⁷⁻²³⁰. Esto se debe a que existen factores que influyen significativamente en este tipo de respuesta.

En series importantes de pacientes operados y tratados posteriormente con RTP de rescate, el PSA preoperatorio (ng/ml), el PSA pre-RTP (ng/ml), el PSA-DT (meses), el

Gleason 8-10, los márgenes quirúrgicos y la afectación de vesícula seminal tienen influencia independiente en la SLPBPR^{229-231,233-236}. En nuestro estudio el PSA inicial (ng/ml), el PSA pre-RTP (ng/ml), el PSA-DT (meses) y el estadio patológico pT3b tienen influencia en el univariado pero sólo el PSA inicial (>20mg/ml) y pre-RTP (>0,9 ng/ml) son influyentes en el multivariado.

En la mayoría de estudios los pacientes con PSA precirugía >20 ng/ml se excluyen de tratamiento con RTP de rescate²³⁷ porque es excepcional que no asocien otros factores de riesgo negativos. El paciente ideal es el que tiene un PSA precirugía <10 ng/ml. En nuestro caso no ha sido criterio de exclusión y es un factor de influencia independiente.

La afectación de vesícula seminal es un factor tan negativo que en general también excluye la RTP²³⁸, y lo mismo sucede cuando el Gleason es ≥ 8 ²³⁹. Hay un estudio reciente²⁴⁰ de pacientes con afectación de vesícula seminal en el que 47 pT3b son tratados con RTP de rescate y los resultados son desalentadores, a 4 años la SLPBPR es sólo del 18%.

Nuestra experiencia con los 21 pT3b que han recibido radioterapia no es tan negativa, a 5 años la SLPBPR es de $59 \pm 12\%$ permaneciendo a riesgo 9 pacientes (datos no mostrados), y según nuestros resultados, la afectación de vesícula seminal es un factor influyente en el estudio univariado. No sucede lo mismo en el caso del Gleason patológico. Se trata de una serie histórica, suponemos que se debe a la evolución del tipo de paciente candidato a prostatectomía radical en los últimos 20 años⁴¹, debido a los cambios en los criterios de calificación patológica con una tendencia a aumentar el Gleason⁶⁰, y a los fenómenos de migración de los estadios clínico-patológicos que ha sufrido esta enfermedad^{33,39}.

En cuanto al PSA-DT hay un estudio preliminar con 1200 pacientes²⁴¹ en el que se concluye que no tiene influencia independiente. En nuestro estudio el PSA-DT sólo tiene influencia en el univariado.

La cifra de PSA en el momento de iniciar la RTP es probablemente el factor más influyente. Aparece en todos los estudios. No se ha definido un estricto punto de corte, ha ido bajando progresivamente. El primer estudio serio (de 1997)²⁴² estableció el punto de corte en 2,7 ng/ml pero los pacientes con PSA >2,7 ng/ml tenían una SLPBPR de 0%. Desde entonces el punto de corte ha ido disminuyendo y lo que sugieren las evidencias de 16 estudios publicados²⁴³ es que la cifra idónea es 1 ng/ml (10 de ellos, que son los más recientes consideran el punto de corte en 1 ng/ml) y que un PSA >2

ng/ml tiene una SLPBPR de 0-31% (media: 10%) en tres años. Con PSA <1 ng/ml la SLPBPR en 3 años es de 40-75% y en 5 años de 30-50%.

La Conferencia Consenso de la ASTRO 1999⁵² que concluye que no se pueden determinar grupos de riesgo con las variables clínico-patológicas indica que es una condición recomendable que el PSA pre-RTP no supere 1,5 ng/ml.

El estudio retrospectivo más importante²³⁵ con 1540 pacientes, multiinstitucional de 17 centros terciarios, con una mediana de seguimiento de 54 meses evidencia que la SLPBPR es en 6 años de 32% y depende de PSA pre-radiación (si es <0,5; 0,5-1; 1-1,5; >1,5) la SLPBPR es 48%; 40%; 28% y 18%. El problema es que en el citado estudio el 14% recibe BA concomitante.

La SLPBPR en nuestra serie de radiados es de 68 y 30% en 5 y 10 años. Taylor et al.²⁴⁴, presentan a 5 años una SLPBPR del 66% siendo unos resultados consistentes con lo publicado^{231,233}. Para estos autores el PSA pre-RTP (ng/ml) es el factor pronóstico más influyente de manera que sus niveles previos a la RTP condicionan el tipo de respuesta y en consecuencia las tasas de supervivencia, y no son los únicos en atribuir al PSA pre-RTP un valor determinante²⁴⁵. Tigert et al.²⁴⁶ obtienen a 4 años una disminución significativa de SLPBPR del 74% al 22% cuando el PSA pre-RTP es >2 ng/ml. En nuestra serie la SLPBPR en 5 años desciende del 93 al 53% cuando el PSA pre-RTP supera los 0,92 ng/ml.

Estudios recientes también muestran una mayor efectividad del rescate radioterápico cuando el PSA pre-RTP es <1 ng/ml²²⁶. Según Nudell et al.²⁴⁷, cuando los pacientes son tratados con RTP de rescate con un PSA pre-RTP menor de 1 ng/ml la SLPBPR es similar a los tratados con RTP adyuvante.

El tratamiento de rescate con RTP no ha demostrado mejoría en la supervivencia global (no existen estudios aleatorios y prospectivos), mejora la supervivencia libre de progresión²⁴⁸ y tal vez disminuye el riesgo de recidiva local²⁴¹. Un ejemplo paradigmático lo constituye un estudio multicéntrico y retrospectivo de 500 pacientes tratados con RTP de rescate²²⁷ en el que la SE es de 90%, la global de 85% y la SLPBPR de 45% en 4 años. Mediana de seguimiento: 45 meses, mediana hasta progresión: 12,5 meses.

Según nuestros resultados, la SE en el grupo radiado a 5 y 10 años es de 98±1% y 82±6%, y no es significativamente diferente a la de los radiados que reciben BA concomitante (95±2% y 79±7%) y a los tratados sólo con BA (95±1% y 85±3%). En este sentido hay un estudio no aleatorizado²⁴⁹ que también estudia la SE de 926

pacientes en el que se compara RTP de rescate (n:160), RTP de rescate+BA (n:78) y observación hasta progresión metastásica (n:397). Existe un sesgo de selección, los grupos no son homogéneos. A 5 y 10 años hay diferencias significativas en SE entre el grupo expectante (88% y 62%) y los radiados (96%; 86% y 96%; 82%) (entre sí no diferentes).

Nuestra mayor limitación reside ciertamente en la mediana de seguimiento, y es que en cáncer de próstata hay que ser cauto para hablar de SE con medianas inferiores a los 12 años. En este punto nuestro seguimiento sigue siendo corto.

Ki-67 no se ha determinado en todos los pacientes, tan solo en el 46,9% (147/313), y en concreto, en el 51,6% (47/91) del grupo radiado.

Además, se trata de un estudio de centro único no centralizado en el que el escaso número de pacientes y la falta de aleatorización en el tratamiento de rescate recibido nos impiden hacer afirmaciones contundentes.

6. Conclusiones **finales**

6. Conclusiones finales:

6.1. La serie estudiada evidencia que a lo largo del tiempo los candidatos a prostatectomía radical forman dos grupos significativamente diferentes en relación al pronóstico (Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica), los primeros 249 que llegan a Abril de 1999 y los 883 tratados entre 2000-2009.

6.2. Cuando se añade a la clasificación pronóstica de D'Amico los datos aportados por la Resonancia Nuclear Magnética (RNM), el modelo resultante mejora significativamente la capacidad de predicción de la Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica (SLPB).

La nueva clasificación demuestra que la clasificación de D'Amico sobreestima el riesgo de progresión, pues el 72% y el 66% de pacientes de riesgo intermedio y alto en D'Amico clásico son respectivamente de riesgo bajo e intermedio en nuestra clasificación y esto puede ser determinante en la indicación y el tipo de tratamiento.

6.3. La afectación de la vesícula seminal es factor de influencia independiente en la Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica (SLPB) y Supervivencia Específica (SE). Los pacientes con afectación de vesícula seminal son un grupo heterogéneo desde el punto de vista pronóstico. Dependiendo del PSA \pm 10 y Gleason \pm 8-10 hemos diseñado dos grupos de significativa diferencia pronóstica.

6.4. Los márgenes afectados en pacientes pT2 tienen influencia independiente en la Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica (SLPB).

Los pacientes pT2 con márgenes afectados constituyen un grupo heterogéneo en relación con la Supervivencia Libre de Progresión Bioquímica (SLPB). Con las variables de influencia independiente (Multifocalidad y PSA $>$ 15 ng/ml) puede definirse un grupo mayoritario (63%) cuyo pronóstico es similar a los pT2(-), y otro minoritario (37%) cuyo pronóstico es similar al de los pT3(+). Los datos pronósticos sugieren que el primer grupo está sobreestadiado mientras que el segundo está infraestadiado.

6.5. En los pacientes con Progresión Bioquímica (PB) tratados con Bloqueo Androgénico (BA), la mediana de Supervivencia libre de resistencia a castración (SLR)

desde cirugía es de 14 años (mediana de seguimiento de 9,2 años). La SLR es de 76±3%, 62±3% y 43±9% en 5, 10 y 15 años. El PSA-DT <6 meses, la afectación de vesícula seminal y la velocidad de crecimiento del PSA >0,84 ng/ml/año son variables de influencia independiente.

En los pacientes con Resistencia a Castración (RAC) la mediana hasta la muerte es de 3,2 años y el único factor pronóstico independiente es Ki-67.

6.6. En los pacientes con Progresión Bioquímica (PB) tratados con Radioterapia de rescate, la mediana de Supervivencia Libre de progresión Bioquímica post-Radioterapia (SLPBPR) es de 7,3 años (mediana de seguimiento de 6,4 años). La SLPBPR es de 68±7% y 30±10% en 5 y 10 años. El PSA >20 ng/ml y el PSA pre-RTP >0,9 ng/ml son predictores independientes en la respuesta del tratamiento.

6.7. En los pacientes con Progresión Bioquímica (PB) tratados con terapia complementaria, la mediana de Supervivencia Libre de Metástasis (SLM) desde la Progresión Bioquímica (PB) es de 14,9 años (mediana de seguimiento de 8,2 años). La Supervivencia Libre de Metástasis (SLM) es de 73±3%, 65±3% y 50±7% en 5, 10 y 15 años. Desde la progresión metastásica, la mediana de Supervivencia Específica (SE) es de 2,2 años. El PSA-DT <3 meses es el único influyente en ambos casos.

7. Bibliografía

7. Bibliografía.

1. Xia T, Blackburn WR, Gardner WA Jr. Fetal prostate growth and development. *Pediatr Pathol.* 1990;10(4):527-37.
2. Neal DE, Leung HY, Powell PH, Hamdy FC and Donovan JL. Unanswered questions in screening for prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2000 Jun;36(10):1316-21.
3. Stephenson RA, Smart CR, Mineau GP, James BC, Janerich DT, Dibble RL. The fall in incidence of prostate carcinoma. On the down side of a prostate specific antigen induced peak in incidence--data from the Utah Cancer Registry. *Cancer.* 1996 Apr 1;77(7):1342-8.
4. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE and Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol.* 1993 Aug;150(2 Pt 1):379-85.
5. Shaneyfelt T, Husein R, Bublely G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2000 Feb;18(4):847-53.
6. Walsh PC. Prostate cancer kills: strategy to reduce deaths. *Urology.* 1994 Oct;44(4):463-6.
7. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer.* 1992 Dec 15;70(12):2861-9.
8. Froschermaier SE, Pilarsky CP, Wirth MP. Clinical significance of the determination of noncomplexed prostate-specific antigen as a marker for prostate carcinoma. *Urology.* 1996 Apr;47(4):525-8.
9. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergström R, Holmberg L and Krusemo UB. High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. *JAMA.* 1992 Apr 22-29;267(16):2191-6.
10. Skjørten FJ, Berner A, Harvei S, Robsahm TE and Tretli S. Prostatic intraepithelial neoplasia in surgical resections: relationship to coexistent adenocarcinoma and atypical adenomatous hyperplasia of the prostate. *Cancer.* 1997 Mar 15;79(6):1172-9.
11. Wiley EL, Davidson P, McIntire DD and Sagalowsky AI. Risk of concurrent prostate cancer in cystoprostatectomy specimens is related to volume of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology.* 1997 May;49(5):692-6.
12. Mettlin CJ, Murphy GP, Sylvester J, McKee RF, Morrow M and Winchester DP. Results of hospital cancer registry surveys by the American College of Surgeons: outcomes of prostate cancer treatment by radical prostatectomy. *Cancer.* 1997 Nov 1;80(9):1875-81.
13. Zincke H, Bergstralh EJ, Blute ML, Myers RP, Barrett DM, Lieber MM, et al. Radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term results of 1,143 patients from a single institution. *J Clin Oncol.* 1994 Nov;12(11):2254-63.
14. Donnellan SM, Duncan HJ, MacGregor RJ and Russell JM. Prospective assessment of incontinence after radical retropubic prostatectomy: objective and subjective analysis. *Urology.* 1997 Feb;49(2):225-30.
15. Fleshner N and Herschorn S. The artificial urinary sphincter for post-radical prostatectomy incontinence: impact on urinary symptoms and quality of life. *J Urol.* 1996 Apr;155(4):1260-4.

16. Wiley EL, Davidson P, McIntire DD and Sagalowsky AI. Risk of concurrent prostate cancer in cystoprostatectomy specimens is related to volume of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology*. 1997 May;49(5):692-6.
17. Kao TC, Cruess DF, Garner D, Foley J, Seay T, Friedrichs P, et al. Multicenter patient self-reporting questionnaire on impotence, incontinence and stricture after radical prostatectomy. *J Urol*. 2000 Mar;163(3):858-64.
18. Lange PH. Prostate-specific antigen for staging prior to surgery and for early detection of recurrence after surgery. *Urol Clin North Am*. 1990 Nov;17(4):813-7.
19. Paulson, D. P.: "Impact of radical prostatectomy in the management of clinically localized disease". *J. Urol.*, 152:1826,1994.
20. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J and Walsh PC. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 1996 Mar;20(3):286-92.
21. Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI and Walsh PC. Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. The Johns Hopkins experience after 10 years. *Urol Clin North Am*. 1993 Nov;20(4):713-25.
22. Catalona WJ and Smith DS. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*. 1994 Nov;152(5 Pt 2):1837-42.
23. Ohori M, Wheeler TM, Kattan MW, Goto Y and Scardino PT. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol*. 1995 Nov;154(5):1818-24.
24. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB and Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol*. 1994 Nov;152(5 Pt 2):1821-5.
25. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP and Barrett DM. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol*. 1994 Nov;152(5 Pt 2):1850-7.
26. Ornstein DK, Oh J, Herschman JD and Andriole GL. Evaluation and management of the man who has failed primary curative therapy for prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 1998 Nov;25(4):591-601.
27. Amling CL, Lerner SE, Martin SK, Slezak JM, Blute ML and Zincke H. Deoxyribonucleic acid ploidy and serum prostate specific antigen predict outcome following salvage prostatectomy for radiation refractory prostate cancer. *J Urol*. 1999 Mar;161(3):857-62; discussion 862-3.
28. Aus G. Prostate cancer. Mortality and morbidity after non-curative treatment with aspects on diagnosis and treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1994;167:1-41.
29. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med*. 1989 Aug 17;321(7):419-24.
30. Lobe TE, Wiener E, Andrassy RJ, Bagwell CE, Hays D, Crist WM, et al. The argument for conservative, delayed surgery in the management of prostatic rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Surg*. 1996 Aug;31(8):1084-7.
31. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998 Sep 16;280(11):969-74.

32. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol*. 2007 Jun;177(6):2106-31.
33. Cooperberg MR, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol* 2003; 170: S21-25.
34. Yossepowitch O, Eggener Se, Bian Co FJ Jr, Carver BS, Serio A, SCardino PT et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assesment methods. *J Urol* 2007; 178: 493-499.
35. Kane CJ, Presti JC Jr, Amling CL, Aronson WJ, Terris MK, Freedland SJ; SEARCH Database Study Group. Changing nature of high risk patients undergoing radical prostatectomy. *J Urol* 2007;177:113-117.
36. Nguyen CT, Reuther AM, Stephen Son AJ, Klein EA, Jones JS. The specific definition of high risk prostate cancer has minimal impact on biochemical relapse- free survival. *J Urol* 2009; 181: 75-80.
37. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML. Mayo Clinic validation of the D'Amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. *J Urol* 2008; 179:1354-1360.
38. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco FJ Jr, Yossepowitch O, Vickers AJ et al. Prostate cancer- specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4300-4305.
39. Cooperberg MR, Moul JW, Carroll PR. The changing face of Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 10;23(32):8146-51.
40. Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, Mehta SS, Carroll PR. The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol*. 2004 Jun 1;22(11):2141-9.
41. Algarra R, Zudaire J, Rosell D, Robles JE, Berrián JM and Pascual I. Course of the Type of Patient who is Candidate for Radical Prostatectomy Over 2 Decades (1989-2009). *Actas Urol Esp*. 2013 Jun;37(6):347-353. doi: 10.1016/j.acuro.2012.09.005. Epub 2013 Feb 18.
42. Núñez C, Angulo J, Sánchez-Chapado M, Alonso S, Portillo JA, et al. Variability of the urological clinical practice in prostate cancer in Spain. *Actas Urol Esp*. 2012 Jun;36(6):333-9. Epub 2012 Apr 21.
43. True LD. Surgical pathology examination for the prostate gland: practice survey by the American Society of Clinical Pathologist. *Am J Clin Pathol* 1994;102:572-579.
44. Zudaire JJ, Sánchez D, Arocena J, Sanz G, Díez-Caballero F, et al. p53 and Ki67 expression in specimens of radical prostatectomy. Relationship with clinico-pathologic data and survival. *Actas Urol Esp*. 2000 Apr;24(4):307-13.
45. Walsh PC. Radical prostatectomy for the treatment of localized prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* 1980; 7:583-91.
46. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol* 2001;165:1146-1151.
47. Saad F, Hotte S, Catton C, Drachenberg D, Finelli A, et al. CUA-CUOG guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC): 2013 update. *Can Urol Assoc J* 2013;7(7-8):213-7. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.1542> Published online August 19, 2013.

48. Pacholke HD, Wajsman Z, Algood CB, Morris CG, Zlotecki RA. Postoperative adjuvant and salvage radiotherapy for prostate cancer: impact on freedom from biochemical relapse and survival. *Urology*. 2004 Nov;64(5):982-6.
49. Choo R, Hruby G, Hong J, Bahk E, Hong E, Danjoux C, et al: (IN)-efficacy of salvage radiotherapy for rising PSA or clinically isolated local recurrence after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 269 –276, 2002.
50. Forman JD and Velasco J: Therapeutic radiation in patients with a rising post-prostatectomy PSA level. *Oncology* 1998;12:33-9.
51. Valicenti RK, Gomella LG, Ismail M, Mulholland SG, Petersen RO and Corn BW. Effect of higher radiation dose on biochemical control after radical prostatectomy for PT3N0 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42:501-6.
52. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS and Schellhammer PF. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol*.1999;17:1155.
53. Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, Brawser MK, et al. Temporal trends in rates of prostate cancer: declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. *J Urol*. 1997;158:1427.
54. Stephenson RA, Stanford JL. Population-based prostate cancer trends in the United States: patterns of change in the era of prostate-specific antigen. *World J Urol*. 1997;15(6):331-5.
55. Farkas A, Schneider D, Perrotti M, Cummings KB, Ward WS. National trends in the epidemiology of prostate cancer, 1973 to 1994 evidence for the effectiveness of prostate-specific antigen screening. *Urology*. 1998 Sep;52(3):444-8; discussion 448-9.
56. Yossepowitch O, Eastham JA. Radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *World J Urol*. 2008 Jun;26(3):219-24. Epub 2008 Mar 12.
57. Moul JW, Wu H, Sun L, McLeod DG, Amling C, et al. Epidemiology of radical prostatectomy for localized prostate cancer in the era of prostate-specific antigen: an overview of the Department of Defense Center for Prostate Disease Research national database. *Surgery*. 2002 Aug;132(2):213-9.
58. Ung JO, Richie JP, Chen MH, Renshaw AA, D'Amico AV. Evolution of the presentation and pathologic and biochemical outcomes after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer diagnosed during the PSA era. *Urology*. 2002 Sep;60(3):458-63.
59. Jani A.B., Vaida F., Hanks G., Asbell S., Sartor O., et al. Changing face and different countenances of prostate cancer: racial and geographic differences in prostate-specific antigen (PSA), stage, and grade trends in the PSA era. *Int J Cancer*. 2001 Dec 20;96(6):363-71.
60. Smith EB, Frierson HF Jr, Mills SE, Boyd JC, Theodorescu D. Gleason scores of prostate biopsy and radical prostatectomy specimens over the 10 years: Is there evidence for systematic upgrading?. *Cancer*. 2002 Apr 15;94(8):2282-7.
61. Borth CS, Beiko DT, Nickel JC: Impact of medical therapy on transurethral resection of the prostate: a decade of change. *Urology*. 2001 Jun;57(6):1082-5; discussion 1085-6.

62. Meigs JB, Barry MJ, Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al: High rates of prostate-specific antigen testing in men with evidence of benign prostatic hyperplasia. *Am J Med.* 1998 Jun;104(6):517-25.
63. Paquette EL, Sun L, Paquette LR, Connelly R, Mcleod DG, et al: Improved prostate cancer-specific survival and other disease parameters: Impact of prostate-specific antigen testing. *Urology.* 2002 Nov;60(5):756-9.
64. Han M, Partin AW, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Era specific biochemical recurrence-free survival following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2001 Aug;166(2):416-9.
65. Zietman AL, Edelstein RA, Coen JJ, Babayan RK, Krane RJ. Radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate the influence of preoperative and pathologic findings on biochemical disease-free outcomes. *Urology.* 1994 Jun;43(6):828-33.
66. Amling CL, Blute ML, Lerner SE, Bergstralh EJ, Bostwick DG, et al. Influence of prostate-specific antigen testing on the spectrum of patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy at a large referral practice. *Mayo Clin Proc.* 1998 May;73(5):401-6.
67. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, et al. The combination of preoperative prostate specific antigen and postoperative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 1998 Dec;160(6 Pt 1):2096-101.
68. Jhaveri FM, Klein EA, Kupelian PA, Zippe C, Levin HS. Declining rates of extracapsular extension after radical prostatectomy evidence for continued stage migration. *J Clin Oncol.* 1999 Oct;17(10):3167-72.
69. Ramos CG, Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Catalona WJ. Clinical and pathological characteristics and recurrence rates of stage T1c versus T2a or T2b prostate cancer. *J Urol.* 1999 May;161(5):1525-9.
70. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med.* 1985 Jun 20;312(25):1604-8.
71. Siegelman ES, Schnall MD. Contrast-enhanced MR imaging of the bladder and prostate. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1996;4:153-69.
72. Hricak H, White S, Vigneron D, Kurhanewicz J, Kosco A, Levin D, et al. Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal-pelvic phased-array coils. *Radiology* 1994;193:703-9.
73. Wong-You-Cheong JJ and Krebs TL. MR imaging of prostate cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2000 Nov;8(4):869-86.
74. Outwater EK, Petersen RO, Siegelman ES, Gomella LG, Chernesky CE and Mitchell DG. Prostate carcinoma: assessment of diagnostic criteria for capsular penetration on endorectal coil MR images. *Radiology.* 1994 Nov;193(2):333-9.
75. Yu KK, Hricak H, Alagappan R, Chernoff DM, Bacchetti P and Zaloudek CJ. Detection of extracapsular extension of prostate carcinoma with endorectal and phased-array coil MR imaging: multivariate feature analysis. *Radiology.* 1997 Mar;202(3):697-702.
76. Husband JE, Padhani AR, MacVicar AD and Revell P. Magnetic resonance imaging of prostate cancer: comparison of image quality using endorectal and pelvic phased array coils. *Clin Radiol.* 1998 Sep;53(9):673-81.

77. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. European Society of Urogenital Radiology. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012 Apr;22(4):746-57. Epub 2012 Feb 10.
78. Perrotti M, Kaufman RP Jr, Jennings TA, Thaler HT, Soloway SM, Rifkin MD, et al. Endo-rectal coil magnetic resonance imaging in clinically localized prostate cancer: is it accurate?. *J Urol.* 1996 Jul;156(1):106-9.
79. Poulakis V, Witzsch U, de Vries R, Emmerlich V, Meves M, Altmannsberger HM, et al. Preoperative neural network using combined magnetic resonance imaging variables, prostate specific antigen, and Gleason score to predict prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2004 Nov;46(5):571-8.
80. Siegelman ES and SchnallMD: Contrast-enhanced MR imaging of the bladder and prostate. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 1996 Feb;4(1):153-69.
81. Hricak H, White S, Vigneron D, Kurhanewicz J, Kosco A, Levin D, et al: Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal–pelvic phased-array coils. *Radiology.* 1994 Dec;193(3):703-9.
82. Wong-You-Cheong JJ and Krebs TL: MR imaging of prostate cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2000 Nov;8(4):869-86.
83. Outwater EK, Petersen RO, Siegelman ES, Gomella LG, Chernesky CE and Mitchell DG: Prostate carcinoma: assessment of diagnostic criteria for capsular penetration on endorectal coil MR images. *Radiology.* 1994 Nov;193(2):333-9.
84. Yu KK, Hricak H, Alagappan R, Chernoff DM, Bacchetti P and Zaloudek CJ: Detection of extracapsular extension of prostate carcinoma with endorectal and phased-array coil MR imaging: multivariate feature analysis. *Radiology.* 1997 Mar;202(3):697-702.
85. Husband JE, Padhani AR, MacVicar AD and Revell P. Magnetic resonance imaging of prostate cancer: comparison of image quality using endorectal and pelvic phased array coils. *Clin Radiol.* 1998 Sep;53(9):673-81.
86. Cornud F, Flam T, Chauveinc L, Hamida K, Chrétien Y, Vieillefond A, et al. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. *Radiology.* 2002 Jul;224(1):203-10.
87. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz B, Schnall M, Schultz D, Cote K, et al. Endorectal magnetic resonance imaging as a predictor of biochemical outcome after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2000 Sep;164(3 Pt 1):759-63.
88. Poulakis V, Witzsch U, de Vries R, Emmerlich V, Meves M, Altmannsberger HM, et al. Preoperative neural network using combined magnetic resonance imaging variables, prostate specific antigen, and Gleason score to predict prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2004 Nov;46(5):571-8.
89. Poulakis V, Witzsch U, de Vries R, Emmerlich V, Meves M, Altmannsberger HM, et al. Preoperative neural network using combined magnetic resonance imaging variables, prostate-specific antigen, and gleason score for predicting prostate cancer biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Urology.* 2004 Dec;64(6):1165-70.
90. Montie JE: Current prognostic factors for prostate carcinoma. *Cancer* 78: 341–344, 1996.

91. Mukamel E, deKernion JB, Hannah J, et al: The incidence and significance of seminal vesicle invasion in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 59: 1535–1538,1987.
92. Ravery V, Boccon-Gibod LA, Meulemans A, et al: Predictive value of pathological features for progression after radical prostatectomy. *Eur Urol* 26: 197–201, 1994.
93. Secin FP, Bianco FJ Jr, Vickers AJ, Reuter V, Wheeler T, et al. Cancer-specific survival and predictors of prostate-specific antigen recurrence and survival in patients with seminal vesicle invasion after radical prostatectomy. *Cancer*. 2006 Jun 1;106(11):2369-75.
94. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int*. 2005 Apr;95(6):751-6.
95. Bastide C, Rossi D, Lechevallier E, Bladou F, Barriol D, et al. Seminal vesicle invasion: what is the best adjuvant treatment after radical prostatectomy?. *BJU Int*. 2012 Feb;109(4):525-30; discussion 531-2. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10332.x. Epub 2011 Aug 18.
96. Salomon L, Anastasiadis AG, Johnson CW, McKiernan JM, Goluboff ET, et al. Seminal vesicle involvement after radical prostatectomy: predicting risk factors for progression. *Urology*. 2003 Aug;62(2):304-9.
97. Debras B, Guillonneau B, Bougaran J, Chambon E, Vallancien G. Prognostic significance of seminal vesicle invasion on the radical prostatectomy specimen. Rationale for seminal vesicle biopsies. *Eur Urol*. 1998;33(3):271-7.
98. Swanson GP, Goldman B, Tangen CM, Chin J, Messing E, et al. The prognostic impact of seminal vesicle involvement found at prostatectomy and the effects of adjuvant radiation: data from Southwest Oncology Group 8794. *J Urol*. 2008 Dec;180(6):2453-7; discussion 2458. Epub 2008 Oct 19.
99. Epstein JI, Partin AW, Potter SR, et al: Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: prognostic stratification based on pathologic parameters. *Urology* 56: 283–288, 2000.
100. Zudaire Bergera JJ, López Ferrándiz J, Sánchez Zalabardo D, Arocena García-Tapia J, Sanz Pérez G. Radical prostatectomy in stage pT3C stage prostatic adenocarcinoma. *Actas Urol Esp*. 2000 Jun;24(6):468-74.
101. Tefilli MV, Gheiler EL, Tiguert R, et al: Prognostic indicators in patients with seminal vesicle involvement following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 160: 802–806, 1998.
102. Blute ML, Bergstralh EJ, Iocca A, Scherer B, Zincke H. Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy. *J Urol*. 2001 Jan;165(1):119-25.
103. Cheng, L. Zincke, H. Blute, M. L., et al. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer*, 91: 66, 2011.
104. Lau WK, Blute ML, Bostwick DG, Weaver AL, Sebo TJ, Zincke H. Prognostic factors for survival of patients with pathological Gleason score 7 prostate cancer: differences in outcome between primary Gleason grades 3 and 4. *J Urol*. 2001 Nov;166(5):1692-7.
105. Wirth MP, Hakenberg OW. Curative treatment of prostate cancer. *Urol Int* 1999;63:72-9.
106. Isaacs, J. T. and Coffey, D. S.: Adaptation versus selection as the mechanism responsible for the relapse of prostatic cancer to androgen ablation therapy as studied in the Dunning R-3327-H adenocarcinoma. *Cancer Res*, 41: 5070, 1981.

107. Isaacs, J. T.: The timing of androgen ablation therapy and/or chemotherapy in the treatment of prostatic cancer. *Prostate*, 5:1, 1984.
108. Pollack, A., Block, N. L., Stover, B. J. et al: Tumor progression in serial passages of the Dunning R3327-G rat prostatic adenocarcinoma: growth rate response to endocrine manipulation. *Cancer Res*, 45: 1052, 1985.
109. Pollack, A., Block, N. L., Stover, B. J. et al: In vivo selection of androgen-insensitive cells in R3327-G rat prostate tumors: diethylstilbestrol diphosphate treatment versus orchiectomy. *J Natl Cancer Inst*, 70: 907, 1983.
110. Henry, J. M. and Isaacs, J. T.: Relationship between tumor size and the curability of metastatic prostatic cancer by surgery alone or in combination with adjuvant chemotherapy. *J Urol*, 139: 1119, 1988.
111. Zincke H, Lau W, Bergstralh E, Blute ML. Role of early adjuvant hormonal therapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*. 2001 Dec;166(6):2208-15.
112. Hammerer P. Adjuvant Therapy in High Risk Prostate Cancer: The Argument PRO. *European Urology Supplements* 3 (2004) 39–42.
113. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Carcinoma of the prostate: Treatment comparisons. *J Urol* 1967;98(4):516-22.
114. Byar DP. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. *Cancer* 1973;32(5):1126-30.
115. Lepor H, Ross A, Walsh PC. The influence of hormonal therapy on survival of men with advanced prostatic cancer. *J Urol* 1982;128(2):335-40.
116. Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI Monogr* 1998;HD(7):165-70.
117. Sarosdy ME. Do we have a rational treatment plan for stage D! Carcinoma of the prostate?. *World J Urol* 1990;8:27-33.
118. Lundgren R, Nordle O, Josefsson K. The South Sweden Prostate cancer study Group: Immediate estrogen or estramustine phosphate therapy versus deferred endocrine treatment in nonmetastatic prostate cancer: a randomized multicenter study with 15 years of follow up. *J Urol* 1995; 153(5):1580-6.
119. Ross PL, Scardino PT and Kattan MW. A catalog of prostate cancer nomograms. *J Urol*. 2001 May;165(5):1562-8.
120. Oesterling JE, Brendler CB, Epstein JI, Kimball AW Jr, and Walsh PC. Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphatase and preoperative Gleason grade with final pathological stage in 275 patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 1987 Jul;138(1):92-8.
121. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al: The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol*. 1993 Jul;150(1):110-4.
122. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997 Jul 9;278(2):118.
123. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*. 2001 Dec;58(6):843-8.

124. Blute ML, Bergstralh EJ, Partin AW, Walsh PC, Kattan MW, Scardino PT, et al: Validation of Partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2000 Nov;164(5):1591-5.
125. Penson DF, Grossfeld GD, Li YP, Henning JM, Lubeck DP and Carroll PR. How well does the Partin nomogram predict pathological stage after radical prostatectomy in a community based population? Results of the Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor. *J Urol*. 2002 Apr;167(4):1653-7; discussion 1657-8.
126. Graefen M, Augustin H, Karakiewicz PI, Hammerer PG, Haese A, Palisaar J, et al. Can predictive models for prostate cancer patients derived in the United States of America be utilized in European patients? A validation study of the Partin tables. *Eur Urol*. 2003 Jan;43(1):6-10; discussion 11.
127. Augustin H, Eggert T, Wenske S, Karakiewicz PI, Palisaar J, Daghofer F, et al. Comparison of accuracy between the Partin tables of 1997 and 2001 to predict final pathological. stage in clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2004 Jan;171(1):177-81.
128. Eskicorapci SY, Karabulut E, Turkeri L, Baltaci S, Cal C, Toktas G et al: Validation of 2001 Partin tables in Turkey: a multicenter study. *Eur Urol*. 2005 Feb;47(2):185-9.
129. Oesterling JE, Kumamoto Y, Tsukamoto T, Girman CJ, Guess HA, Masumori N, et al: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy Japanese men: lower values than for similarly aged white men. *Br J Urol*. 1995 Mar;75(3):347-53.
130. Naito S, Kuroiwa K, Kinukawa N, Goto K, Koga H, Ogawa O, et al. Validation of Partin tables and development of a preoperative nomogram for Japanese patients with clinically localized prostate cancer using 2005 International Society of Urological Pathology consensus on Gleason grading: data from the Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer. *J Urol*. 2008 Sep;180(3):904-9; discussion 909-10. doi: 10.1016/j.juro.2008.05.047. Epub 2008 Jul 17.
131. Jewett HJ. The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer. *Urol Clin North Am*. 1975 Feb;2(1):105-24.
132. Epstein JI, Carmichael M and 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.
133. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW and Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol*. 2002 Feb;167(2 Pt 1):528-34.
134. Tsurumaki Y, Tomita K, Kume H, Yamaguchi T, Morikawa T, Takahashi S, et al. Predictors of seminal vesicle invasion before radical prostatectomy. *Int J Urol*. 2006 Dec;13(12):1501-8.
135. Goto T, Nguyen BP, Nakano M, Ehara H, Yamamoto N and Deguchi T. Utility of Bcl-2, P53, Ki-67, and Caveolin-1 immunostaining in the prediction of biochemical failure after radical prostatectomy in a Japanese population. *Urology*. 2008 Jul;72(1):167-71. doi: 10.1016/j.urology.2007.11.003. Epub 2008 Apr 2.
136. Yamamoto S, Kawakami S, Yonese J, Fujii Y, Tsukamoto T, Ohkubo Y, et al. Prognostic significance of cancer volume involving seminal vesicles in patients with pT3bpN0 prostate cancer. *Urology*. 2008 Dec;72(6):1224-8. doi: 10.1016/j.urology.2008.06.055. Epub 2008 Aug 23.

- ^{137.}] Mukamel E, deKernion JB, Hannah J, Smith RB, Skinner DG and Goodwin WE. The incidence and significance of seminal vesicle invasion in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Cancer*. 1987 Apr 15;59(8):1535-8.
- ^{138.} Villers AA, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS and Stamey TA. Pathogenesis and biological significance of seminal vesicle invasion in prostatic adenocarcinoma. *J Urol*. 1990 Jun;143(6):1183-7.
- ^{139.} Gallina A, Chun FK, Briganti A, Shariat SF, Montorsi F, Salonia A, et al. Development and Split-Sample Validation of a Nomogram Predicting the Probability of Seminal Vesicle Invasion at Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2007 Jul;52(1):98-105. Epub 2007 Jan 22.
- ^{140.} Baccala A Jr, Reuther AM, Bianco FJ Jr, Scardino PT, Kattan MW and 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.
- ^{141.} Koh H, Kattan MW, Scardino PT, Suyama K, Maru N, Slawin K, et al. A nomogram to predict seminal vesicle invasion by the extent and location of cancer in systematic biopsy results. *J Urol*. 2003 Oct;170(4 Pt 1):1203-8.
- ^{142.} Guzzo TJ, Vira M, Wang Y, Tomaszewski J, D'amico A, Wein AJ, et al. Preoperative parameters, including percent positive biopsy, in predicting seminal vesicle involvement in patients with prostate cancer. *J Urol* 2006;175:518–21, discussion 21–2.
- ^{143.} John H and Hauri D. Seminal vesicle-sparing radical prostatectomy: a novel concept to restore early urinary continence. *Urology*. 2000 Jun;55(6):820-4.
- ^{144.} Secin FP, Bianco FJ, Cronin A, Eastham JA, Scardino PT, Guillonneau B, et al. Is it necessary to remove the seminal vesicles completely at radical prostatectomy? Decision curve analysis of European Society of Urologic Oncology criteria. *J Urol*. 2009 Feb;181(2):609-13; discussion 614. doi: 10.1016/j.juro.2008.10.035. Epub 2008 Dec 13.
- ^{145.} Zlotta AR, Roumeguère T, Ravery V, Hoffmann P, Montorsi F, Türkeri L, et al. Is seminal vesicle ablation mandatory for all patients undergoing radical prostatectomy? A multivariate analysis on 1283 patients. *Eur Urol*. 2004 Jul;46(1):42-9.
- ^{146.} Ohori M, Kattan MW, Yu C, Matsumoto K, Satoh T, Ishii J, et al. Nomogram to predict seminal vesicle invasion using the status of cancer at the base of the prostate on systematic biopsy. *Int J Urol*. 2010 Jun;17(6):534-40. Epub 2010 Mar 29.
- ^{147.} Borque A, Sanz G, Allepuz C, Plaza L, Gil P and Rioja LA. The use of neural networks and logistic regression analysis for predicting pathological stage in men undergoing radical prostatectomy: a population based study. *J Urol*. 2001 Nov;166(5):1672-8.
- ^{148.} Corcoran NM, Hovens CM, Metcalfe C, Hong MK, Pedersen J, et al. Positive surgical margins are a risk factor for significant biochemical recurrence only in intermediate-risk disease. *BJU Int*. 2012 Jan 18. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10868.x. [Epub ahead of print].
- ^{149.} Karakiewicz PI, Eastham JA, Graefen M, Cagiannos I, Stricker PD, et al. Prognostic impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer: multi-institutional assessment of 5831 patients. *Urology*. 2005 Dec;66(6):1245-50.

150. Ohori M, Wheeler TM, Kattan MW, Goto Y, and Scardino PT. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol*. 1995 Nov;154(5):1818-24.
151. Ahyai SA, Zacharias M, Isbarn H, Steuber T, Eichelberg C, et al. Prognostic significance of a positive surgical margin in pathologically organ-confined prostate cancer. *BJU Int*. 2010 Aug;106(4):478-83. Epub 2010 Jan 29.
152. Vis AN, Schroder FH, van der Kwast TH. The actual value of the surgical margin status as a predictor of disease progression in men with early prostate cancer. *Eur Urol*. 2006 Aug;50(2):258-65. Epub 2006 Jan 6.
153. Pfitzenmaier J, Pahernik S, Tremmel T, Haferkamp A, Buse S, et al. Positive surgical margins after radical prostatectomy: do they have an impact on biochemical or clinical progression?. *BJU Int*. 2008 Nov;102(10):1413-8. Epub 2008 Jun 4.
154. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, Sigal BM, and Johnstone IM. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA*. 1999 Apr 21;281(15):1395-400.
155. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol*. 2002 Feb;167(2 Pt 1):528-34.
156. Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL, Carlson RE, Rangel LJ, et al. The impact of positive surgical margins on mortality following radical prostatectomy during the prostate specific antigen era. *J Urol*. 2010 Mar;183(3):1003-9. Epub 2010 Jan 21.
157. Graefen M, Noldus J, Pichlmeier U, Haese A, Hammerer P., et al. Early prostate-specific antigen relapse after radical retropubic prostatectomy: prediction on the basis of preoperative and postoperative tumor characteristics *Eur Urol*. 1999;36(1):21-30.
158. Stamey TA, Villers AA, McNeal JE, Link PC, and Freiha FS. Positive surgical margins at radical prostatectomy: importance of the apical dissection. *J Urol*. 1990 Jun;143(6):1166-72; discussion 1172-3.
159. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol*. 2008 May;179(5 Suppl):S47-51.
160. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1999 May;17(5):1499-507.
161. Rosas-Nava JE, Herranz-Amo F, Paños-Fagundo EV, Lledó-García E, Verdú-Tartajo F, and Hernández-Fernández C. Value of positive resection margins in patients with pT2 prostate cancer. Implications for adjuvant treatment. *Actas Urol Esp*. 2011 May;35(5):272-6. Epub 2011 Mar 12.
162. Chang SS and Cookson MS. Impact of positive surgical margins after radical prostatectomy. *Urology*. 2006 Aug;68(2):249-52.
163. Epstein JI. Incidence and significance of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urol Clin North Am*. 1996 Nov;23(4):651-63.
164. Blute ML, Bostwick DG, Bergstralh EJ, Slezak JM, Martin SK, et al. Anatomic site-specific positive margins in organconfined prostate cancer and its impact on outcome after radical prostatectomy. *Urology*. 1997 Nov;50(5):733-9.
165. Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM, Miller DP, Yu J, et al. Impact of positive surgical margins on prostate cancer recurrence and the use of secondary cancer

- treatment: data from the CaPSURE database. *J Urol*. 2000 Apr;163(4):1171-7; quiz 1295.
166. Blute ML, Bergstralh EJ, Iocca A, Scherer B, and Zincke H. Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy. *J Urol*. 2001 Jan;165(1):119-25.
 167. Mann MJ, DeCastro GJ, Desai M, Benson MC, and McKiernan JM. Predictive significance of surgical margin status after prostatectomy for prostate cancer during the PSA era. *Urology*. 2008 Dec;72(6):1203-7. Epub 2008 Jul 31.
 168. Simon MA, Kim S and Soloway MS: Prostate specific antigen recurrence rates are low after radical retropubic prostatectomy and positive margins. *J Urol*. 2006 Jan;175(1):140-4; discussion 144-5.
 169. Eastham JA, Kuroiwa K, Ohori M, Serio AM, Gorbonos A, et al. Prognostic significance of location of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urology*. 2007 Nov;70(5):965-9.
 170. Ayala AG, Ro JY, Babaian R, Troncoso P, and Grignon DJ. The prostatic capsule: does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1989 Jan;13(1):21-7.
 171. Srigley JR, Amin MB, Epstein JI, Grignon DJ, Humphrey PA, et al. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the prostate gland. *Arch Pathol Lab Med*. 2006 Jul;130(7):936-46.
 172. Evans AJ, Henry PC, Van der Kwast TH, Tkachuk DC, Watson K, et al. Interobserver variability between expert urological pathologists for extraprostatic extension and surgical margin status in radical prostatectomy specimens *Am J Surg Pathol*. 2008 Oct;32(10):1503-12.
 173. Ekici S, Ayhan A, Erkan I, Bakkaloğlu M, and Ozen H. The role of the pathologist in the evaluation of radical prostatectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol*. 2003;37(5):387-91.
 174. Van der Kwast TH, Collette L, Van Poppel H, Van Cangh P, Vekemans K, et al. Impact of pathology review of stage and margin status of radical prostatectomy specimens (EORTC trial 22911). *Virchows Arch*. 2006 Oct;449(4):428-34. Epub 2006 Aug 29.
 175. Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, Begg CB, Wheeler TM, et al. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol*. 2003 Dec;170(6 Pt 1):2292-5.
 176. Touijer K, Kuroiwa K, Eastham JA, Vickers A, Reuter VE, et al. Risk-adjusted analysis of positive surgical margins following laparoscopic and retropubic radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2007 Oct;52(4):1090-6. Epub 2006 Dec 13.
 177. Ploussard G, Agamy MA, Alenda O, Allory Y, Mouracade P, et al. Impact of positive surgical margins on prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy in adjuvant treatment-naïve patients. *BJU Int*. 2011 Jun;107(11):1748-54. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09728.x. Epub 2010 Sep 30.
 178. Fitzsimons NJ, Presti JC Jr, Kane CJ, Terris MK, Aronson WJ, et al. Is biopsy Gleason score independently associated with biochemical progression following radical prostatectomy after adjusting for pathological Gleason score?. *J Urol*. 2006 Dec;176(6 Pt 1):2453-8; discussion 2458.
 179. Hernandez DJ, Epstein JI, Trock BJ, Tsuzuki T, Carter HB, 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: 446–9.

180. Freedland SJ, Aronson W, Presti JC Jr, Kane CJ, Terris MK, et al. Should a positive surgical margin following radical prostatectomy be pathological stage T2 or T3? Results from the SEARCH database. *J Urol*. 2003 Jun;169(6):2142-6.
181. Palisaar RJ, Graefen M, Karakiewicz PI, Hammerer PG, Huland E, et al. Assessment of clinical and pathologic characteristics predisposing to disease recurrence following radical prostatectomy in men with pathologically organ-confined prostate cancer. *Eur Urol*. 2002 Feb;41(2):155-61.
182. Pettus JA, Weight CJ, Thompson CJ et al: Biochemical failure in men following radical retropubic prostatectomy: impact of surgical margin status and location. *J Urol* 2004; 172: 129.
183. Chuang AY, Nielsen ME, Hernandez DJ, Walsh PC, Epstein JI. The significance of positive surgical margin in areas of capsular incision in otherwise organ confined disease at radical prostatectomy. *J Urol*. 2007 Oct;178(4 Pt 1):1306-10. Epub 2007 Aug 14.
184. Kordan Y, Salem S, Chang SS, Clark PE, Cookson MS, et al. Impact of positive apical surgical margins on likelihood of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*. 2009 Dec;182(6):2695-701.
185. Sofer M, Hamilton-Nelson KL, Civantos F, Soloway MS. Positive surgical margins after radical retropubic prostatectomy: the influence of site and number on progression. *J Urol*. 2002 Jun;167(6):2453-6.
186. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, Vekemans K, et al. Identification of Patients With Prostate Cancer Who Benefit From Immediate Postoperative Radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 20;25(27):4178-86.
187. Watson, R. B., Civantos, F. and Soloway, M. S.: Positive surgical margins with radical prostatectomy: detailed pathologic analysis and prognosis. *Urology*, 48: 80, 1996.
188. Wieder, J. A. and Soloway, M. S.: Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*, 160: 299, 199.
189. Lowe, B. A. and Lieberman, S. F.: Disease recurrence and progression in untreated pathologic stage T3 prostate cancer: selecting the patients for adjuvant therapy. *J Urol*, 158:1452, 1997.
190. Villers A, McNeal JE, Redwine EA, et al: The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic carcinoma. *J Urol* 142: 763–768, 1989.
191. Pfitzenmaier J, Pahernik S, Tremmel T et al: Positive surgical margins after radical prostatectomy: do they have an impact on biochemical or clinical progression? *BJU Int* 2008; 102: 1413.
192. Obek C, Sadek S, Lai S et al: Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: anatomic site-specific pathologic analysis and impact on prognosis. *Urology* 1999; 54: 682.
193. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999 May 5;281(17):1591-7.
194. Jhaveri FM, Zippe CD, Klein EA, Kupelian PA. Biochemical failure does not predict overall survival after radical prostatectomy for localized prostate cancer: 10-year results. *Urology*. 1999 Nov;54(5):884-90.
195. Frazier HA, Robertson JE, Humphrey PA and Paulson DF.: Is prostate specific antigen of clinical importance in evaluating outcome after radical prostatectomy?. *J Urol*. 1993 Mar;149(3):516-8.

196. Morgan WR, Bergstralh EJ, and Zincke H: Long-term evaluation of radical prostatectomy as treatment for clinical stage C (T3) prostate cancer. *Urology*. 1993 Feb;41(2):113-20.
197. Paulson DF: Impact of radical prostatectomy in the management of clinically localized disease. *J Urol*. 1994 Nov;152(5 Pt 2):1826-30.
198. Stein A, deKernion JB, and Dorey F: Prostatic specific antigen related to clinical status 1 to 14 after radical prostatectomy. *Br J Urol*. 1991 Jun;67(6):626-31.
199. De Witt R. Chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer. *BJU Int*. 2008 Mar;101 Suppl 2:11-5. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07485.x.
200. Vogelzang NJ, Crawford ED, and Zietman A: Current clinical trial design issues in hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer*. 1998 Jun 1;82(11):2093-101.
201. Scher HI, Mazumdar M, and Kelly WK: Clinical trials in relapsed prostate cancer: Defining the target. *J Natl Cancer Inst*. 1996 Nov 20;88(22):1623-34.
202. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2005 Jul 27;294(4):433-9.
203. Yossepowitch O, Bianco FJ Jr, Eggener SE, Eastham JA, Scher HI, et al. The natural history of noncastrate metastatic prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2007 Apr;51(4):940-7; discussion 947-8. Epub 2006 Oct 30.
204. Ward JF, Blute ML, Slezak J, Bergstralh EJ and Zincke H. The long-term clinical impact of biochemical recurrence of prostate cancer 5 or more years after radical prostatectomy. *J Urol*. 2003 Nov;170(5):1872-6.
205. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, et al. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Sep 17;95(18):1376-83.
206. Zhou P, Chen MH, McLeod D, Carroll PR, Moul JW, et al. Predictors of prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 1;23(28):6992-8.
207. Parker C, Warde P and Catton C. Salvage radiotherapy for PSA failure after radical prostatectomy. *Radiother Oncol*. 2001 Nov;61(2):107-16.
208. Ornstein DK, Colberg JW, Virgo KS, Chan D, Johnson ET, et al: Evaluation and management of men whose radical prostatectomies failed: results of an international survey. *Urology*. 1998 Dec;52(6):1047-54.
209. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med*. 1989 Aug 17;321(7):419-24.
210. Aus G. Prostate cancer. Mortality and morbidity after non-curative treatment with aspects on diagnosis and treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1994;167:1-41.
211. Rogers CG, Khan MA, Craig Miller M, Veltri RW, Partin AW. Natural history of disease progression in patients who fail to achieve an undetectable prostate-specific antigen level after undergoing radical prostatectomy. *Cancer*. 2004 Dec 1;101(11):2549-56.
212. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, Kattan MW, Kaplan EB, et al: Prognostic model predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Apr 1;21(7):1232-7.
213. Smaletz O, Scher HI, Small EJ, Verbel DA, McMillan A, et al: A nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer following castration. *J Clin Oncol*. 2002 Oct 1;20(19):3972-82.

214. Berry WR, Laszlo J, Cox E, Walker A, and Paulson D.: Prognostic factors in metastatic and hormonally unresponsive carcinoma of the prostate. *Cancer*. 1979 Aug;44(2):763-75.
215. Emrich LJ, Priore RL, Murphy GP, and Brady MF.: Prognostic factors in patients with advanced stage prostate cancer. *Cancer Res*. 1985 Oct;45(10):5173-9.
216. Pienta KJ, Redman B, Hussain M, Cummings G, Esper PS, et al: Phase II evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone-refractory adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Oncol*. 1994 Oct;12(10):2005-12.
217. Petrylak DP, Scher HI, Li Z, Myers CE, and Geller NL.: Prognostic factors for survival of patients with bidimensionally measurable metastatic hormone-refractory prostatic cancer treated with single-agent chemotherapy. *Cancer*. 1992 Dec 15;70(12):2870-8.
218. Patel A, Dorey F, Franklin J, and deKernion JB. Recurrence patterns after radical retropubic prostatectomy: clinical usefulness of prostate specific antigen doubling times and log slope prostate specific antigen. *J Urol*. 1997 Oct;158(4):1441-5.
219. Akimoto S, Masai M, Akakura K, and Shimazaki J. Tumor marker doubling time in patients with prostate cancer: determination of prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase doubling time. *Eur Urol*. 1995;27(3):207-12.
220. Hussain M, Goldman B, Tangen C, Higano CS, Petrylak DP, et al. Prostate-specific antigen progression predicts overall survival in patients with metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trials 9346 (Intergroup Study 0162) and 9916. *J Clin Oncol*. 2009;27:2450-6.
221. Halabi S, Vogelzang NJ, Ou SS, Owzar K, Archer L, et al. Progression-free survival as a predictor of overall survival in men with castrate-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 10;27(17):2766-71. doi: 10.1200/JCO.2008.18.9159. Epub 2009 Apr 20.
222. Feneley MR, Young MP, Chinyama C, Kirby RS, Parkinson MC. Ki-67 expression in early prostate cancer and associated pathological lesions. *J Clin Pathol* 1996; 49: 741-748.
223. Nilsson S, Nordgren H, Karlberg L, Harving B, Busch C, et al. Expression of estramustinebinding protein (EMBP) and the proliferation associated antigen Ki-67 in prostatic carcinomas. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1998; 110: 31-37.
224. Ojea CA, Mosteiro Cervino MJ, Dominguez FF, Alonso RA, Rodríguez IB, et al. The usefulness of Ki67 expression in the biopsy specimens, to predict the biochemical progression of the prostate cancer after radical prostatectomy. *Actas Urol Esp* 2004; 28: 650-660.
225. Ornstein DK, Colberg JW, Virgo KS, Chan D, Johnson ET, Oh J, et al. Evaluation and management of men whose radical prostatectomies failed: results of an international survey. *Urology*. 1998 Dec;52(6):1047-54.
226. Pasquier D and Ballereau C. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy for prostate cancer: a literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Nov 15;72(4):972-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.07.026.
227. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, Kattan MW, Butler EB, Teh BS, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA*. 2004 Mar 17;291(11):1325-32.
228. Choo R, Danjoux C, Gardner S, Morton G, Szumacher E, Loblaw DA, et al. Efficacy of salvage radiotherapy plus 2-year androgen suppression for postradical prostatectomy patients with PSA relapse. *Int J Radiat Oncol Biol*

- Phys. 2009 Nov 15;75(4):983-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.12.049. Epub 2009 May 4.
229. Pazona JF, Han M, Hawkins SA, Roehl KA and Catalona WJ. Salvage radiation therapy for prostate specific antigen progression following radical prostatectomy: 10-year outcome estimates. *J Urol.* 2005 Oct;174(4 Pt 1):1282-6.
 230. Buskirk SJ, Pisansky TM, Schild SE, Macdonald OK, Wehle MJ, Kozelsky TF, et al. Salvage radiotherapy for isolated prostate specific antigen increase after radical prostatectomy: Evaluation of prognostic factors and creation of a prognostic scoring system. *J Urol.* 2006 Sep;176(3):985-90.
 231. Pisansky TM, Kozelsky TF, Myers RP, Hillman DW, Blute ML, Buskirk SJ, et al. Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* 2000 Mar;163(3):845-50.
 232. Grossfeld GD, Stier DM, Flanders SC, Henning JM, Schonfeld W, Warolin K, et al. Use of second treatment following definitive local therapy for prostate cancer: data from the caPSURE database. *J Urol.* 1998;160:1398-404.
 233. Kalapurakal JA, Huang CF, Neriampampil MM, Small WJ Jr, Pins MR, Mittal BB, et al. Biochemical disease-free survival following adjuvant and salvage irradiation after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Nov 15;54(4):1047-54.
 234. Brooks JP, Albert PS, Wilder RB, Gant DA, McLeod DG and Poggi MM. Long-term salvage radiotherapy outcome after radical prostatectomy and relapse predictors. *J Urol.* 2005 Dec;174(6):2204-8, discussion 2208.
 235. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2007 May 20;25(15):2035-41.
 236. Neuhof D, Hentschel T, Bischof M, Sroka-Perez G, Hohenfellner M and Debus J. Long term results and predictive factors of three dimensional conformal salvage radiotherapy for biochemical relapse after prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Apr 1;67(5):1411-7. Epub 2007 Feb 1.
 237. Lee AK and 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;23:8192-7.
 238. Buskirk SJ, Schild SE, Durr ED, Robinow JS, Bock FF, Wolfe JT, et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen levels after postoperative radiation therapy for pathologic stage T3, N0 prostate cancer. *Mayo Clin Proc.* 1996;71:242-8.
 239. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Loughlin K, Schultz D, Schnell M, et al. An analysis of the time course of postoperative prostate-specific antigen failure in patients with positive surgical margins: implications on the use of adjuvant therapy. *Urology.* 1996;47:538-4773.
 240. Eggener SE, Roehl KA, Smith ND, Antenor JA, Han M and Catalona WJ. Contemporary survival results and the role of radiation therapy in patients with node negative seminal vesicle invasion following radical prostatectomy. *J Urol.* 2005;173:1150-5.
 241. A. Pollack, A.L. Hanlon, T.M. Pisansky, H.M. Sandler, D.A. Kuban, C. Catton, et al. A multi-institutional analysis of adjuvant and salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *International Journal of Radiation Oncology Physics.* September 2004. Volume 60, Issue 1, Supplement , Pages S186-S187.
 242. Crane CH, Rich TA, Read PW, Sanfilippo NJ, Gillenwater JY and Kelly MD: Preirradiation PSA predicts biochemical disease-free survival in patients treated

- with postprostatectomy external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Oct 1;39(3):681-6.
243. Hayes SB and Pollack A. Parameters for treatment decisions for salvage radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2005 ;23:8204-11.
244. Taylor N, Kelly JF, Kuban DA, Babaian RJ, Pisters LL and Pollack A. Adjuvant and salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jul 1;56(3):755-63.
245. Liauw SL, Webster WS, Pistenmaa DA and Roehrborn CG. Salvage radiotherapy for biochemical failure of radical prostatectomy: a single-institution experience. *Urology.* 2003 Jun;61(6):1204-10.
246. Tiguert R, Forman JD, Hussain M, and Wood DP Jr. Radiation therapy for a rising PSA level after radical prostatectomy. *Semin Urol Oncol.* 1999 Aug;17(3):141-7.
247. Nudell DM, Grossfeld GD, Weinberg VK, Roach M 3rd, and Carroll PR. Radiotherapy after radical prostatectomy: treatment outcomes and failure patterns. *Urology.* 1999 Dec;54(6):1049-57.
248. Ward JF and Moul JW. Biochemical recurrence after definitive prostate cancer therapy. Part II: treatment strategies for biochemical recurrence of prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2005;15:187-95.
249. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA.* 2008 Jun 18;299(23):2760-9. doi: 10.1001/jama.299.23.2760.

