



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Programa de Biología Molecular, Biomedicina e Investigación Clínica

Departamento de Citología e Histología Normal y Patológica

Facultad de Medicina

TESIS DOCTORAL

**PROPORCIÓN TUMORAL DETECTADA EN LA BIOPSIA TRANSRECTAL DE
PRÓSTATA COMO FACTOR PREDICTOR DE LA AFECTACIÓN DE MÁRGENES
QUIRÚRGICOS Y PROGRESIÓN BIOQUÍMICA TRAS LA CIRUGÍA**

MARÍA DOMÍNGUEZ VILLALÓN

Directores

DRA. DÑA. CARMEN VICTORIA ALMEIDA GONZÁLEZ

DR. D. ANTONIO ROBLES FRÍAS

Tutor

Dr. D. JOSÉ MARÍA FERNÁNDEZ SANTOS

Sevilla, junio 2021



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Programa de Biología Molecular, Biomedicina e Investigación Clínica

Departamento de Citología e Histología Normal y Patológica

Facultad de Medicina

TESIS DOCTORAL

**PROPORCIÓN TUMORAL DETECTADA EN LA BIOPSIA TRANSRECTAL DE
PRÓSTATA COMO FACTOR PREDICTOR DE LA AFECTACIÓN DE MÁRGENES
QUIRÚRGICOS Y PROGRESIÓN BIOQUÍMICA TRAS LA CIRUGÍA**

MARÍA DOMÍNGUEZ VILLALÓN

Fdo: Dr. D. Antonio Robles Frías

Fdo: Dra. Dña. Carmen V. Almeida González

Director

Directora

Fdo: Dr. D. José María Fernández Santos

Tutor

Dra. Dña. CARMEN VICTORIA ALMEIDA GONZÁLEZ, responsable de la Unidad de Estadística y Metodología de la Investigación del Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla

Dr. D. ANTONIO ROBLES FRÍAS médico especialista del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Valme, en virtud de Directores,

CERTIFICAN

Que la doctoranda Doña María Domínguez Villalón ha cumplido con su deber de evitar el fraude académico, en particular el plagio, y las desviaciones en el ejercicio de la investigación de su Tesis Doctoral titulada **“PROPORCIÓN TUMORAL DETECTADA EN LA BIOPSIA DE PRÓSTATA TRANSRECTAL COMO FACTOR PREDICTOR DE LA AFECTACIÓN DE MÁRGENES QUIRÚRGICOS Y PROGRESIÓN BIOQUÍMICA TRAS LA CIRUGÍA”** y ha respetado las obligaciones relativas a la propiedad intelectual e industrial que establecen las normas en vigor y los códigos de buenas prácticas en investigación por lo que se rige la Universidad de Sevilla.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado.

En Sevilla, a 1 de junio de 2021

LOS DIRECTORES DE TESIS

Fdo: Dr. D. Antonio Robles Frías

Fdo: Dra. Dña. Carmen V. Almeida González

Dr. D. JOSÉ MARÍA FERNÁNDEZ SANTOS, Profesor Titular del Departamento de Citología e Histología Normal y Patológica de la Universidad de Sevilla, en virtud de Tutor,

CERTIFICA

Que la doctoranda Doña María Domínguez Villalón ha cumplido con su deber de evitar el fraude académico, en particular el plagio, y las desviaciones en el ejercicio de la investigación de su Tesis Doctoral titulada **“PROPORCIÓN TUMORAL DETECTADA EN LA BIOPSIA DE PRÓSTATA TRANSRECTAL COMO FACTOR PREDICTOR DE LA AFECTACIÓN DE MÁRGENES QUIRÚRGICOS Y PROGRESIÓN BIOQUÍMICA TRAS LA CIRUGÍA”** y ha respetado las obligaciones relativas a la propiedad intelectual e industrial que establecen las normas en vigor y los códigos de buenas prácticas en investigación por lo que se rige la Universidad de Sevilla.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado.

En Sevilla, a 1 de junio de 2021

EL TUTOR DE LA TESIS

Fdo: Dr. D. José María Fernández Santos

A Ismael y Elena, con todo mi amor

AGRADECIMIENTOS

A mi directora, la Dra. Dña. Carmen Victoria Almeida González, por su absoluta dedicación, transmitiéndome el interés por la investigación y por enseñarme la correcta ejecución del método científico, con lo que he hecho realidad lo que, al principio, era para mí todo un reto.

A mi director, el Dr. D. Antonio Robles Frías, por ser el iniciador de este proceso y colaborar en su planteamiento, ayudándome a alcanzar uno de mis mayores logros tanto a nivel profesional como personal.

A mi tutor, el Dr. D. José María Fernández Santos, por su cercanía y enseñanzas, permitiéndome continuar mi formación con este proyecto.

A mi marido y mi hija, por ser el motor de mi vida, darme toda la fuerza y comprensión cada día y hacerme tan feliz.

A mi padre, por transmitirme y compartir la pasión por la Urología.

A mi madre, por su cariño diario y sus valiosos consejos.

A mis hermanas, por creer siempre en su hermana mayor.

A mi abuelo Manuel, porque sin él no sería la misma.

A mis compañeros del Servicio de Urología del Hospital Universitario de Valme, por permitirme cada día seguir disfrutando del fascinante mundo de nuestra especialidad.

*“All our dreams can come true,
if we have the courage to pursue them”*

-- Walt Disney --

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN.....	1
2	MARCO TEÓRICO	7
2.1	Anatomía de la próstata.....	7
2.1.1	Caras anatómicas de la próstata según Winslow.....	7
2.1.2	Modelos anatómicos de la próstata.....	8
2.1.3	Anatomía quirúrgica de la próstata.....	11
2.2	Embriología y desarrollo de la próstata.....	14
2.3	Fisiología prostática	15
2.4	Histología y citología prostática	15
2.4.1	Características citológicas y estructurales del cáncer de próstata.....	16
2.4.2	Entidades precancerosas de la próstata.....	17
2.5	Epidemiología del cáncer de próstata.....	19
2.5.1	Incidencia del cáncer de próstata	20
2.5.2	Prevalencia del cáncer de próstata.....	21
2.5.3	Mortalidad del cáncer de próstata.....	22
2.5.4	Supervivencia del cáncer de próstata.....	23
2.6	Etiopatogenia y Factores de riesgo	25
2.7	Cribado poblacional y detección precoz en cáncer de próstata.....	27
2.7.1	Cribado poblacional o <i>Screening</i>	27
2.7.2	Detección precoz.....	30
2.8	Diagnóstico del cáncer de próstata.....	31
2.8.1	Antígeno Prostático Específico	31
2.8.2	Tacto Rectal	36
2.8.3	Ecografía transrectal	37
2.8.4	Biopsia prostática transrectal.....	41
2.8.5	Grado de Gleason	57
2.8.6	Estadificación del cáncer de próstata.....	61
2.9	Tratamiento del cáncer de próstata en Estadio localizado	74
2.9.1	Actitud expectante o <i>Watchful waiting</i>	74
2.9.2	Vigilancia activa.....	74
2.9.3	Prostatectomía radical.....	76
2.9.4	Radioterapia.....	79
2.9.5	Braquiterapia.....	79
2.9.6	Otras terapias focales.....	80

2.10	Progresión Bioquímica tras prostatectomía radical.....	81
2.10.1	Factores pronósticos de recidiva bioquímica en cáncer de próstata.....	82
3	ANTECEDENTES.....	90
4	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	97
4.1	Hipótesis.....	97
4.2	Objetivo principal.....	97
4.3	Objetivos específicos.....	97
5	METODOLOGÍA.....	101
5.1	Diseño del estudio.....	101
5.2	Fases del estudio.....	101
5.3	Población de estudio.....	102
5.4	Selección muestral.....	102
5.5	Métodos.....	103
5.5.1	Metodología clínica.....	103
5.5.2	Metodología estadística.....	110
5.6	Variables del estudio.....	111
5.7	Búsqueda Bibliográfica.....	115
6	RESULTADOS.....	119
6.1	Análisis para el evento “Afectación de Márgenes Quirúrgicos”.....	127
6.1.1	Porcentaje de cáncer en biopsia y milímetros de tumor detectados.....	127
6.1.2	Curvas ROC. Porcentaje de cáncer y milímetros de tumor detectados en biopsia.....	128
6.1.3	Grado de Gleason en biopsia.....	129
6.1.4	Nivel de PSA prebiopsia.....	130
6.1.5	Otras variables analizadas.....	131
6.1.6	Porcentaje de cáncer en biopsia para afectación de márgenes quirúrgicos.....	131
6.1.7	Milímetros totales de tumor en biopsia para afectación de márgenes quirúrgicos.....	133
6.2	Análisis para el evento “Progresión Bioquímica”.....	135
6.2.1	Porcentaje de cáncer en la biopsia y milímetros de tumor detectados.....	135
6.2.2	Curvas ROC. Porcentaje de cáncer y milímetros de tumor en biopsia.....	136
6.2.3	Grado de Gleason en pieza quirúrgica.....	137
6.2.4	Nivel de PSA prebiopsia.....	137
6.2.5	Estadio patológico.....	138
6.2.6	Afectación márgenes quirúrgicos.....	138

6.2.7	Infiltración perineural	140
6.2.8	Porcentaje de cáncer en biopsia para progresión bioquímica.....	141
6.2.9	Milímetros totales de tumor en biopsia para progresión bioquímica	142
7	DISCUSIÓN	148
7.1	Introducción	150
7.2	Generalidades de la serie	151
7.2.1	Edad.....	151
7.2.2	PSA prebiopsia.....	152
7.2.3	Esquema de biopsia transrectal ecografía dirigida	153
7.3	Concordancia entre biopsia y pieza quirúrgica.....	154
7.3.1	Estadio clínico y patológico	154
7.3.2	Lateralidad del tumor en biopsia y pieza quirúrgica.....	156
7.3.3	Grado de Gleason en biopsia y pieza quirúrgica	157
7.4	Cuantificación de la carga tumoral en la biopsia.....	159
7.5	Discusión de los resultados para “Afectación de Márgenes Quirúrgicos”	164
7.5.1	Incidencia y curva de aprendizaje	164
7.5.2	Porcentaje de cáncer en biopsia y milímetros de tumor detectados	166
7.5.3	Curvas ROC. Porcentaje de cáncer y milímetros de tumor en biopsia.....	171
7.5.4	Grado de Gleason en biopsia	173
7.5.5	Nivel de PSA prebiopsia	174
7.5.6	Modelos multivariantes.....	175
7.6	Discusión de los resultados para “Progresión Bioquímica”	179
7.6.1	Porcentaje de cáncer en la biopsia y milímetros de tumor detectados.....	179
7.6.2	Curvas ROC. Porcentaje de cáncer y milímetros de tumor en biopsia.....	183
7.6.3	Grado de Gleason en pieza quirúrgica.....	185
7.6.4	Nivel de PSA prebiopsia	191
7.6.5	Estadio patológico	192
7.6.6	Afectación márgenes quirúrgicos	195
7.6.7	Infiltración perineural	199
7.6.8	Análisis multivariantes.....	201
8	CONCLUSIONES	214
9	ANEXOS	218
9.1	ANEXO I. Esquema de fases.....	218
9.2	ANEXO II. Esquema de seguimiento	219
9.3	ANEXO III. Consentimientos informados.....	220

9.3.1	Consentimiento Informado de Biopsia de próstata.....	220
9.3.2	Consentimiento informado de Prostatectomía Radical	226
10	BIBLIOGRAFÍA.....	236

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Modelo zonal de Mc Neal	9
Figura 2. PSA o kalicreína 3	32
Figura 3. Sensibilidad y especificidad del PSA para valores entre 4-10 ng/ml	35
Figura 4. Nódulo hipoecoico	39
Figura 5. Área hipoecoica.....	40
Figura 6. Biopsia sextante según Hodge y según Stamey	43
Figura 7. Biopsia de 5 regiones según Eskew.....	44
Figura 8. Biopsia de próstata según Babaian	45
Figura 9. Biopsia de próstata 10 cilindros y 8 cilindros según Presti	45
Figura 10. Biopsia de próstata 21 cilindros según De la Taille	47
Figura 11. Biopsia de próstata 14 cilindros según Damiano.....	49
Figura 12. Métodos de medición lineal de tumor en la biopsia	54
Figura 13. Diagrama inicial de Gleason.....	58
Figura 14. Diagrama esquema de Gleason modificado por Prof. Dr. David Grignon.....	60
Figura 15. Distribución de grupos de riesgo según NICE y según CPG	69
Figura 16. Grupos UCSF-CAPRA según supervivencia libre de progresión bioquímica	73
Figura 17. Medición lineal de focos discontinuos de tumor en un cilindro de nuestra serie	105
Figura 18. Distribución del grado ISUP en biopsia y pieza quirúrgica	123
Figura 19. Relación % cáncer en biopsia y márgenes quirúrgicos en pieza	127
Figura 20. Relación mm totales afectos en biopsia y márgenes quirúrgicos en pieza	128
Figura 21. Curvas ROC para Afectación de márgenes quirúrgicos	129
Figura 22. Curvas ROC para progresión bioquímica.....	136
Figura 23. Progresión BQ según afectación márgenes quirúrgicos.....	139
Figura 24. Progresión BQ + indeterminados según afectación de márgenes quirúrgicos.	139
Figura 25. A. Nódulo PIRADs 4 de 10 mm en la periferia prostática según la RMNmp.	170
Figura 26. A. Nódulo PIRADs 5 de 24 mm de diámetro en RMNmp.	170

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Niveles de PSA ajustados por edad según Oesterling.....	33
Tabla 2. Riesgo de cáncer de próstata según niveles bajos de PSA.....	33
Tabla 3. Nomograma de Viena.....	48
Tabla 4. Características morfológicas de los grados de grupos pronósticos.....	61
Tabla 5. Estadificación TNM para el cáncer de próstata.....	62
Tabla 6. Grupos de riesgo según la NICE.....	66
Tabla 7. Grupos de riesgo según la EAU	67
Tabla 8. Grupos de riesgo según el Grupo Pronóstico de Cambridge (CPG)	68
Tabla 9. Lista de variables.....	111
Tabla 10. Características clínicas del estudio.....	120
Tabla 11. Grado de Gleason en biopsia y pieza quirúrgica	122
Tabla 12. Grado ISUP según grupos pronósticos.....	123
Tabla 13. Lateralidad del tumor en biopsia y pieza quirúrgica	124
Tabla 14. Afectación margen quirúrgico y progresión bioquímica.....	125
Tabla 15. % de cáncer y mm totales afectos según afectación de márgenes Qx.....	128
Tabla 16. Grado de Gleason (ISUP) en biopsia y Afectación márgenes Qx	130
Tabla 17. Variables consideradas en el análisis multivariado para afectación de MQx	132
Tabla 18. Variables en el ajuste multivariado final para afectación de márgenes qx.....	132
Tabla 19. Variables consideradas en el análisis multivariado para afectación de MQx	133
Tabla 20. Variables en el ajuste multivariado final para afectación de márgenes Qx.....	134
Tabla 21. Mm y % total de tumor en biopsia según progresión BQ.....	135
Tabla 22. Grado Gleason en pieza quirúrgica y progresión BQ	137
Tabla 23. Afectación márgenes qx y Progresión BQ.....	140
Tabla 24. Variables consideradas en el análisis multivariante para progresión BQ.....	141
Tabla 25. Variables en el ajuste multivariado final para progresión BQ	142
Tabla 26. Variables consideradas en el análisis multivariante para progresión BQ.....	143
Tabla 27. Variables en el ajuste multivariado final para progresión BQ	143
Tabla 28. Criterios de definición de Cáncer de próstata alto riesgo según diferentes guías	189

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACS: *American Cancer Society*

AEU: Asociación Española de Urología

AGSS: Área de Gestión Sanitaria Sur

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*

AMACR o p504s: Alfa-Metilacil-Coenzima A-Racemasa

ASAP: Proliferación Acinar Focal Atípica

AUA: Asociación Americana de Urología

CaP: Cáncer de Próstata

CAP: *College of American Pathologist*

CAPRA-Score: *Cancer of the Prostate Risk Assessment Score*

CaPSURE: *Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor*

COVID 19/SARS-CoV-2: Coronavirus de tipo 2 causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo

CPG: Grupo Pronóstico de Cambridge

CNN: *Convolutional Neural Network*

DE: Disfunción Eréctil

DHT: Dihidrotestosterona

EAU: *European Association of Urology o Asociación Europea de Urología*

ECOTR: Ecografía Transrectal

EPCDS: *European Prostate Cancer Detection Study*

EPE: Extensión Extraprostática

ERSPC: *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*

FDA: *Food and Drugs Administration*

GCO/GLOBOCAN: *Global Cancer Observatory*

H/E: Hematoxilina-Eosina

HBP: Hiperplasia Benigna de Próstata

HIFU: *High Intensify Focused Ultrasound*

IA: Inteligencia Artificial

IARC: *International Agency for Research on Cancer* o Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer

INE: Instituto Nacional de Estadística

IPSS: *International Prostate Symptom Score*

ISUP: *International Society of Urological Pathology*

IUAC: *International Union Against Cancer*

JHU: *Johns Hopkins University*

MSKCC: *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

NCHS: *National Center for Health Statistics*

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

NIC-SEER: *National Institute of Cancer - Surveillance, Epidemiology and End Results*

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCWG: *Prostate Cancer Working Group 3*

PIN: Neoplasia Prostática Intraepitelial

PIN HG: Neoplasia Prostática Intraepitelial de alto grado

PR: Prostatectomía Radical

PRECISE: *Prostate Cancer Radiological Estimation of Change in Sequential Evaluation*

PRIAS: *Prostate Cancer Research International Active Surveillance*

PSA: Antígeno Específico Prostático

PSAD: Densidad de PSA

REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer

RMNmp: Resonancia Magnética Nuclear Multiparamétrica

RT: Radioterapia

SAS: Servicio Andaluz de Salud

SEARCH: *Shared Equal Access Regional Cancer Hospital*

TAC: Tomografía Computarizada

TIC: Tecnologías de la Información y de la Comunicación

TR: Tacto Rectal

UCSF-CAPRA: *University of California, San Francisco - Cancer of the Prostate Risk Assessment*

UICC: *Union for International Cancer Control*

USPSTF: *US Preventive Services Task For*

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, con más de 18 millones de casos registrados en 2018 y estimándose que llegarán a ser 30 millones en 2040 (1).

En España, el número absoluto de cánceres diagnosticados ha experimentado también un incremento significativo en los últimos años. Dicho incremento se debe probablemente al aumento y envejecimiento de la población, a la exposición a factores de riesgo, a la obesidad y el sedentarismo, así como al aumento de la detección precoz en algunos de esos cánceres (2).

En el año 2020 se han registrado más de 277.000 nuevos casos de cáncer en España (3). En concreto, para cáncer de próstata (CaP) se han registrado, 35.170 nuevos casos en 2020, llegando a ser el tumor más incidente de todos en varones.

Según las últimas actualizaciones en las guías de las Asociaciones Europea (EAU) (4) y Americana de Urología (AUA) (5), el cáncer de próstata constituye un serio problema para la población masculina adulta, siendo la neoplasia sólida (no cutánea) más frecuente en Europa y la segunda causa de muerte cáncer específica, tras el cáncer de pulmón.

Según las últimas publicaciones de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC, *International Agency for Research on Cancer*) que elabora los informes del Observatorio Epidemiológico de Cáncer, conocido como GLOBOCAN (GCO, *Global Cancer Observatory*) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que la incidencia de CaP seguirá incrementándose un 3-4% anualmente hasta 2040 (1).

Las determinaciones periódicas de PSA (*Prostate Specific Antigen* o Antígeno Específico Prostático) junto al examen con tacto rectal han incrementado en los últimos años la detección de cáncer de próstata y, con ello, su incidencia (6). La mayoría de las indicaciones terapéuticas que existen en la actualidad con intención curativa son invasivas, pudiendo disminuir en gran medida la calidad de vida de los

pacientes (7). Por ello, se considera de vital importancia el poder determinar, con la mayor precisión posible, el estadio clínico de cada paciente y el riesgo de progresión de la enfermedad con el fin de que la indicación de la maniobra terapéutica posterior sea la que mejor se adecue a cada paciente.

La biopsia transrectal de próstata guiada por ecografía es la maniobra diagnóstica más utilizada en nuestros días para el diagnóstico definitivo de cáncer de próstata. Con ella se intenta obtener una muestra representativa de tejido prostático mediante punciones en las distintas zonas anatómicas de dicho órgano (8).

La exploración clínica del paciente (principalmente, tacto rectal), junto con el nivel de PSA y el grado de Gleason en la biopsia son los factores principales a tener en cuenta para el estadiaje clínico del cáncer de próstata (9).

Más del 65% de estos tumores suelen diagnosticarse en hombres mayores de 65 años, siendo la edad promedio los 67 años, por lo que supone un problema de salud principalmente, en países desarrollados, donde la esperanza de vida es mayor (10).

Más del 90% de los varones al diagnóstico presentan un cáncer de próstata localizado (3,10), es decir, que aún no ha desarrollado metástasis y, por tanto, se pueden beneficiar de un tratamiento a nivel local. Sin embargo, también se ha observado que hasta un 25% de los pacientes que se someten a tratamiento local con intención curativa, con el paso del tiempo, progresan bioquímicamente o desarrollan metástasis (11,12).

En el caso en que todos los factores apunten a la posibilidad de que se trate de un tumor localizado, la indicación más extendida en la práctica actual es la de tratamiento con intención curativa, mediante cirugía o radioterapia radical (13). Por otro lado, en casos muy seleccionados, la vigilancia activa puede ser aceptada como opción. En esta situación, el estadiaje clínico se basa además en otros parámetros que permitan la adecuada selección de los pacientes como puede ser el volumen o longitud de tumor detectado en la biopsia. Este parámetro es hoy en día uno de los factores principales a tener en cuenta para admitir o rechazar a los pacientes en programas de vigilancia activa (14). Sin embargo, hasta ahora los modelos predictivos que existen para valorar la supervivencia y el riesgo de progresión de la

enfermedad no han tenido en cuenta a este tipo de pacientes con un manejo conservador de inicio, sino que todos los modelos se han generado tras tratamiento activo, ya sea cirugía, braquiterapia, radioterapia o terapia de deprivación androgénica (15,16).

La combinación de estos factores previamente desarrollados junto con otros no mencionados aún (como la edad, estado basal del paciente, expectativas con el tratamiento, etc) influyen en la decisión del tipo de terapia que se indique finalmente en cada paciente. Ninguna clasificación de las guías de práctica clínica incluye entre sus parámetros principales la comorbilidad de los pacientes para la toma de decisión terapéutica, aunque sí aconsejan tenerlo en cuenta para la decisión final.

En las actuales guías de práctica clínica europeas, que son por las que se rige España, pues aún no tenemos modelos predictivos validados específicamente a nivel nacional, la clasificación según grupos pronósticos se rige únicamente por los tres factores clásicos principales conocidos desde hace más de 20 años: el nivel de PSA inicial, el grado de Gleason en la biopsia y el estadio clínico del tumor (17).

Sin embargo, algunas guías y nomogramas de ámbito internacional ya sugieren que factores histopatológicos, como la proporción de tumor o el número de cilindros afectados en la biopsia, pueden influir de manera importante a la hora de clasificar a los pacientes en grupos pronósticos (18,19). De esta manera podríamos definir mejor esa heterogeneidad que se observa dentro de los grupos estándar actuales, adaptando e indicando mejor la maniobra terapéutica, con el fin de no caer en el sobretratamiento o, por el contrario, en el tratamiento deficiente de algunos de ellos.

El estudio propuesto tiene como objetivo principal ampliar la información existente sobre los factores predictivos pronósticos en cáncer de próstata, tratando de identificar si la cantidad tumoral detectada en biopsia, medida en milímetros de cilindros totales afectados o en porcentaje total de tumor, es un marcador predictor de la afectación de márgenes quirúrgicos, así como, de la progresión bioquímica. Además, se realizará una valoración de los dos parámetros anatomopatológicos respecto a su correspondencia con los datos postcirugía.

2. MARCO TEÓRICO

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Anatomía de la próstata

La próstata es un órgano glandular que forma parte del aparato genitourinario masculino, el cual se localiza a nivel pélvico por detrás del pubis, por delante de la pared anterior del recto y justo por debajo de la vejiga urinaria, donde rodea la porción proximal de la uretra, denominada uretra prostática (20).

Estas relaciones de vecindad podrán explicar algunos de los síntomas existentes en las distintas patologías prostáticas.

Aunque es ampliamente conocido que el tamaño prostático se correlaciona directamente con la edad, de manera general, se describe su morfología y tamaño como el de una nuez o castaña invertida, con el vértice hacia abajo.

La próstata está también relacionada anatómicamente con los conductos deferentes y las vesículas seminales, las cuales están localizadas en la cara posterior vesical justo por encima de la base prostática. Los conductos deferentes, los cuales transportan los espermatozoides desde los testículos hasta la glándula prostática, junto con las vesículas seminales, encargadas de producir y almacenar el líquido seminal, desembocan a través de un conducto común (conducto eyaculador) en la uretra prostática tras atravesar la glándula (21). Es allí donde dichas sustancias se unirán con el líquido prostático para constituir el semen, el cual será expulsado al exterior durante el orgasmo gracias a las contracciones de los músculos del suelo pélvico y prostáticos.

2.1.1 Caras anatómicas de la próstata según Winslow

Jacob B. Winslow, anatomista danés (1669-1760), fue el primero en definir la morfología de la próstata como la de una *castaña o cono invertido* (22). Describió la anatomía macroscópica prostática distinguiendo cuatro caras anatómicas (23):

- **Cara anterior:** La zona apical está cubierta por el esfínter estriado de la uretra. Separada de la sínfisis del pubis por el plexo pudendo - venoso de

Santorini. Entre la próstata y el pubis se extienden a este nivel los ligamentos pubo-prostáticos.

- **Caras laterales:** Limitan con los bordes internos de los músculos elevadores del ano y los plexos vesicales los cuales discurren a nivel de la cara superior o base de la próstata y la vejiga urinaria.
- **Cara dorsal o posterior:** Separada por una fina capa de tejido conjuntivo laxo de la cara anterior de la ampolla rectal. Presenta a menudo un surco medio que separa los dos lóbulos laterales.
- **Cara superior o base:** Es la porción más amplia y que contacta con la parte inferior vesical.

2.1.2 Modelos anatómicos de la próstata

Para el estudio de la próstata se han descrito a lo largo de la historia varios modelos anatómicos, siendo algunos de los más conocidos el modelo "lobar" en la etapa fetal de Lowsley (1912) (24), el de Gil-Vernet (1953) o el de Franks (1954), entre otros.

Uno de los modelos más utilizados y aceptados hasta nuestros días es el modelo "zonal" de McNeal (publicado por primera vez en 1968 y mejorado en 1981) (25), el cual divide a la próstata en cuatro zonas, según los componentes celulares existentes en cada una de ellas (Figura 1).

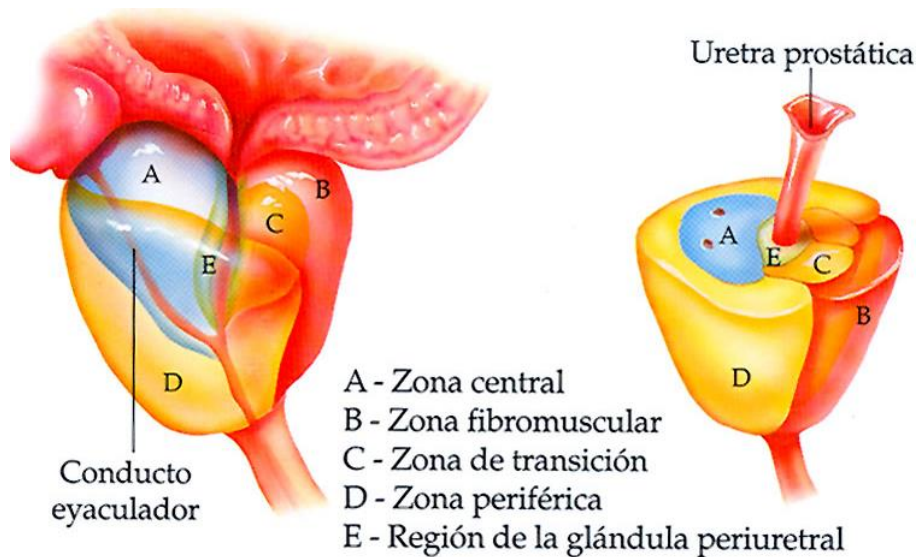


Figura 1. Modelo zonal de Mc Neal ¹

La clave para comprender la anatomía prostática con dicho modelo está en la uretra prostática que no es un tubo recto sino angulado unos 35 grados a nivel medio. De este modo, se objetivan dos segmentos de igual longitud, un segmento proximal (porción de uretra más cercana a la vejiga) y un segmento distal. El *Veru Montanum* marca el origen del segmento distal, en el cual está incluido. El segmento de uretra distal es el que recibe los dos conductos eyaculadores, así como lo ductos del 95% de la glándula prostática (26,27).

Las cuatro zonas anatómicas según *McNeal* son:

- **Zona anterior:** Corresponde a una prolongación del músculo detrusor que se extiende antero-medial a nivel de la próstata. Presenta estroma fibromuscular (bandas de músculo liso separadas por tejido fibroso) sin presencia de estructuras glandulares. Se extiende postero-lateralmente para cubrir los elementos glandulares, constituyendo a dicho nivel la cápsula prostática, la cual engloba la práctica totalidad de la glándula, a excepción de la zona anterior y lateral del ápex y el pico de las vesículas seminales (25).

¹Imagen obtenida de:
<http://www.semergenaragon.es/docs/ponencias/12.pdf>

- **Zona transicional:** Es la zona próxima al tejido glandular periuretral y a la desembocadura de los conductos eyaculadores a nivel de la sobreelevación a nivel uretral denominada colículo seminal o *Veru Montanum*. Abraza a la uretra proximal y constituye entre el 5-10% de la totalidad del volumen prostático. Es donde se desarrolla la Hipertrofia Benigna de Próstata a expensas, sobre todo, de los lóbulos laterales prostáticos, debido al influjo androgénico. La hiperplasia de las glándulas periuretrales da origen al conocido lóbulo medio prostático que, a veces, puede hacerse intravesical y hacer impronta a nivel de la parte inferior de la vejiga o suelo vesical. Se delimita de la zona central y zona periférica por una banda fibrosa que comúnmente se conoce como *cápsula quirúrgica para el adenoma de próstata*, y que es distinguible en la ecografía.

Dicha zona también puede ser, hasta en el 20% de los casos, área de asiento de los adenocarcinomas de próstata.

- **Zona central:** Es el área que rodea a la zona transicional, llegando a suponer hasta el 25% del volumen total prostático. Corresponde al tejido situado por detrás del segmento uretral proximal y que abarca todo el trayecto de los conductos eyaculadores. Histológicamente, presenta glándulas de mayor tamaño. El punto en el que las vesículas seminales y conductos deferentes penetran en esta zona, constituyendo los conductos eyaculadores, es conocido como *pico de las vesículas seminales* y se considera un punto de debilidad anatómica debido a que es una de las pocas zonas que no está rodeada de cápsula prostática (28). Hasta un 8-10% de los cánceres de próstata se pueden localizar en dicha zona. Ecográficamente es indistinguible de la zona periférica, por lo que se evalúan conjuntamente.
- **Zona periférica:** A nivel postero-inferior, representando hasta el 75% de la glándula prostática. Se extiende hasta el ápex prostático donde rodea completamente a la uretra. Está compuesta por glándulas pequeñas y

uniformes, cuyos conductos desembocan en la uretra distal. Es la zona donde más frecuentemente se localizan los adenocarcinomas de próstata, hasta en el 80% de los casos.

2.1.3 Anatomía quirúrgica de la próstata

El abordaje quirúrgico para la extirpación total de la glándula prostática, conocido como prostatectomía radical, es clásicamente uno de los más complejos dentro de las técnicas quirúrgicas urológicas (29,30). Por ello, es de vital importancia el conocimiento a fondo de su localización y las diversas relaciones anatómicas que presenta con el resto de estructuras pélvicas, para que, a su vez, se consiga minimizar las secuelas o el grado de las mismas a la hora de su extirpación (30).

La radicalidad en la exéresis, el control voluntario de la micción y la preservación de la función sexual, continúan siendo los objetivos principales de la cirugía del cáncer de próstata. Estos objetivos serán inabordables hasta que se alcance el conocimiento de la compleja y a la vez delicada estructura de la pelvis masculina, debiendo formar parte del conocimiento de cualquier urólogo que vaya a desarrollar este tipo de cirugía.

El abordaje de la prostatectomía radical es de los más ricos de la cirugía urológica del siglo XXI, ya sea retropúbica (retrógrada o anterógrada), perineal, laparoscópica (transperitoneal o preperitoneal) e incluso robótica. La preferencia dependerá más de las oportunidades, escuela y aprendizaje personal, siempre respetando las bases anatómicas del procedimiento (31).

La próstata se aloja dentro de un estuche fibroso conocido como *celda prostática*, en el lenguaje quirúrgico. La lámina posterior de dicha celda, la cual se extiende desde el ápex prostático hasta su base y se fija por la parte superior al peritoneo es conocida como *aponeurosis prostato-peritoneal o fascia de Denonvilliers* y es una de las referencias anatómicas más importantes en la cirugía radical del cáncer de próstata (32).

Con interés clínico-quirúrgico, en la próstata del adulto se puede distinguir el *istmo o comisura anterior* (porción situada por delante de la uretra), los *lóbulos laterales* y, a veces, un *lóbulo medio* (porción entre los conductos eyaculadores que queda postero-superior a la uretra).

A continuación, se desarrollan las distintas zonas anatómicas consideradas claves en el conocimiento de la cirugía radical para el cáncer de próstata.

2.1.3.1 Esfínter estriado uretral

Se le identifica como un haz de fibras musculares esqueléticas dispuestas verticalmente rodeando la uretra membranosa masculina, llegando a la fascia inferior del diafragma urogenital. Las fibras más superficiales e inferiores proceden del ligamento perineal transversal y zonas próximas. Las fibras más profundas, cruzan medialmente y dan al esfínter el aspecto de estructura circular continua que rodea la uretra membranosa, comprimiéndola desde el exterior, sobre todo cuando la vejiga está llena. Durante la micción, estas fibras junto con el músculo bulboesponjoso se relajan, para contraerse al final del proceso y evacuar las últimas gotas de orina. De igual modo, actúan durante la eyaculación. La inervación de toda la musculatura urogenital depende de los nervios pudendos, procedentes de la 2ª, 3ª y 4ª raíces nerviosas sacras, encontrándose bajo control voluntario. Desde el punto de vista histológico, las fibras musculares que componen el rabdo-esfínter son más pequeñas y fisiológicamente son fibras lentas, que carecen de placas motoras, por lo que es probable que estén inervadas por nervios espláncnicos, siendo capaces de realizar contracciones mantenidas durante periodos largos, contribuyendo al tono de cierre uretral y, por tanto, al mantenimiento de la continencia urinaria (33-35).

2.1.3.2 Ápex prostático

Las fibras del esfínter se continúan con el ápex prostático, dejando la estructura tubular, adoptando forma de herradura.

La uretra se separa del recto, por el músculo rectouretral, y en esta encrucijada fibromuscular posterior, comienza a identificarse la *fascia de Denonvilliers* que continúa cranealmente. A medida que asciende, aparece el tejido prostático, en un

principio como dos pequeños nódulos a ambos lados de la uretra, en su zona posterior sin cápsula alguna, y que se corresponde con la zona periférica.

El cirujano desea respetar al máximo el esfínter uretral a favor de la continencia, siendo la disección apical de la próstata, una zona de elevado riesgo de dejar márgenes quirúrgicos positivos, especialmente por la inexistencia de cápsula, originando un tiempo quirúrgico especialmente comprometido en la cirugía oncológica del cáncer de próstata (36,37).

2.1.3.3 Haz neurovascular

En la cara posterior de la uretra, a cada lado del músculo rectouretral, pasan los haces neurovasculares, dando ramas a la uretra membranosa y a los cuerpos cavernosos. El nervio del haz procede del plexo pélvico que da lugar a los nervios eréctiles, y la porción vascular procede del plexo vesical inferior.

En una sección transversa de la uretra membranosa, el haz neurovascular se localiza a las 3 y a las 9, según posición horaria, atravesando el diafragma urogenital y pasando por detrás de la arteria y nervio dorsal del pene, antes de penetrar en los cuerpos cavernosos. Estos nervios son microscópicos, pero en su conjunto podemos preservarlos al reconocer los haces neurovasculares que discurren próximos a la próstata y realizando una disección intra o interfascial prostática del lado que clínicamente no se considere que pueda estar afecto por tumor. A pesar de este interés quirúrgico, los resultados son anárquicos y en ocasiones indeseables (38,39).

2.1.3.4 Sistema eyaculatorio

Las vesículas seminales son glándulas saculares, parcialmente tabicadas, aproximadamente de 3 cm de longitud, laterales a las ampollas deferenciales, que se extienden a lo largo de la cara posterior vesical y anteriores al recto.

Los conductos deferentes, salen de la cola del epidídimo, ascendiendo por el cordón espermático, atravesando el canal inguinal, saliendo por el anillo inguinal profundo y pasando por la pared pélvica lateral, donde están cubiertos por el peritoneo. Luego cruzan por encima de los vasos vesicales superiores y del nervio y

vasos obturadores, para a continuación hacerlo sobre los uréteres, siguiendo una trayectoria medial y descendente posterior a la pared vesical. En su porción más distal, se dilatan, llamándose *ampollas deferenciales*, localizándose mediales a las vesículas seminales. Por delante, están cubiertos por la *fascia de Denonvilliers*, y por detrás el septo recto-vesical, el recto y la bolsa recto-vesical.

Los conductos de las vesículas seminales se unen cada uno a las ampollas deferenciales de su lado, formando el conducto eyaculador, atravesando cada uno la glándula prostática, trascurriendo hacia abajo, delante y medial para drenar en la uretra prostática en sendos orificios diminutos en el colículo seminal del *Veru Montanum*. La ampolla deferencial, vesícula seminal y la glándula prostática, están irrigadas por la arteria vesical inferior (33,36).

2.2 Embriología y desarrollo de la próstata

La próstata comienza a desarrollarse durante el tercer mes de la etapa embrionaria, gracias a la acción androgénica, con lo que aparecen brotes endodérmicos dependientes del tejido que rodea a la uretra primitiva y a la porción pelviana del seno urogenital, con lo que se distinguen dos zonas anatómicas (interna, parauretral y externa, glandular) (40).

Durante la infancia, la glándula permanece de muy pequeño tamaño. Es durante la pubertad cuando se acelera su crecimiento, debido al desarrollo androgénico. La testosterona producida en los testículos se transforma mediante la acción de la enzima *5-alfa-reductasa en Dihidrotestosterona (DHT)*, que es la hormona principal y responsable del crecimiento prostático (41). Hasta la edad aproximada de 40 años, la glándula puede estar desarrollándose y creciendo, sobre todo, a expensas del componente glandular. Tras ello, involuciona o continúa creciendo a expensas del componente adenomatoso con lo que se produce la Hiperplasia Benigna de Próstata (HBP) dependiente, sobre todo, de la zona transicional o del desarrollo del lóbulo medio prostático, en la zona central. Dicha entidad benigna tiene que ser tratada en muchos casos con diferentes fármacos e incluso con cirugía para evitar las consecuencias de la obstrucción crónica del aparato urinario.

2.3 Fisiología prostática

La próstata es una glándula túbulo-acinar con función anficrina que secreta abundantes sustancias entre las que se encuentran el Antígeno Específico Prostático (PSA), ácido cítrico, fibrinógeno, espermina, péptidos reguladores y algunas enzimas como fosfatasas ácidas, fibrinolisin, transglutaminasas... entre otras. Además, aporta propiedades bactericidas con el zinc y un aspecto lechoso al semen debido al componente magnésico.

Durante la eyaculación, la contracción simultánea de la cápsula prostática junto con las vesículas seminales y los conductos deferentes hace que el líquido fluido y alcalino de la glándula prostática se una al resto de secreciones procedentes de las vesículas seminales, glándulas de Cowper y Littre y testículos (espermatozoides), constituyendo en su conjunto el semen (42).

Debido a los productos terminales del metabolismo de los espermatozoides, el líquido procedente de los conductos deferentes es relativamente ácido al igual que lo son las secreciones vaginales. La función más importante del líquido prostático es alcalinizar el semen con lo que promueve la buena fertilización del óvulo, ya que neutraliza el pH de dichas secreciones permitiendo una mejor motilidad y fertilidad de los espermatozoides.

2.4 Histología y citología prostática

La próstata es una glándula túbulo-alveolar compuesta, muy rica en estroma de músculo liso y tejido conectivo fibroso denso, que le proporciona consistencia elástica y una morfología microscópica característica.

El parénquima prostático está constituido de múltiples glándulas las cuales drenan individualmente a nivel de la uretra prostática. Existen al menos tres tipos de glándulas, según la distribución espacial de éstas (glándulas mucosas, submucosas y principales). El conjunto de las unidades secretoras túbulo-alveolares constituye los denominados lobulillos prostáticos los cuales están capacitados para almacenar las secreciones prostáticas, con lo que pueden aparecer dilatados.

Las glándulas prostáticas normales están compuestas por células acinares o glandulares principales, monoestratificadas, con núcleos redondos, pequeños y centrales, citoplasma claro y bordes celulares bien delimitados. Los nucléolos no son evidentes o son muy pequeños, característica fundamental de las células acinares normales. Las células mioepiteliales presentan un núcleo característico fusiforme y están rodeando las anteriores. Las células cúbicas de los conductos glandulares (ductales) forman pequeños conglomerados y presentan una superficie plana correspondiente a la luz del conducto (21).

2.4.1 Características citológicas y estructurales del cáncer de próstata

Las características más importantes a nivel histológico que ayudan a distinguir entre glándulas normales y malignas son la presencia de nucléolos pleomórficos, en ocasiones dobles, el aumento de tamaño de los núcleos, la presencia de mucina intraluminal, de cristaloides intraluminales o micronódulos de colágeno. Arquitecturalmente, los acinos suelen ser irregulares en tamaño, pudiéndose encontrar algunos pequeños o abortivos, y con tendencia a la fusión glandular. Dentro de los aspectos estructurales, tienen mayor especificidad para el diagnóstico de cáncer la invasión perineural, la cual debe ser circunferencial alrededor de los nervios, la tendencia a la fusión glandular en patrón glanduliforme y la presencia de micronódulos colagénicos (43).

Uno de los criterios más importante para el diagnóstico del cáncer de próstata es la ausencia de células basales. Dicho hallazgo es difícil de identificar con la tinción estándar de hematoxilina-eosina (H/E). Por ello, pueden utilizarse técnicas de inmunohistoquímica para evidenciar la ausencia de células basales y confirmarlo en casos de duda, con la proteína p63 o las citoqueratinas de alto peso molecular (44).

Hasta el 95% de los tumores primarios de próstata se desarrollan a partir de las células glandulares principales con lo que se denominan adenocarcinomas de tipo acinar. El 5% restante lo constituyen tumores muy poco frecuentes como el adenocarcinoma de tipo ductal, el carcinoma neuroendocrino, carcinoma transicional o carcinoma escamoso. Entre los no epiteliales, existen otros muy infrecuentes como el rhabdomyosarcoma (45).

Las células adenocarcinomas prostáticas expresan en torno a un 80% de los casos la alfa-metilacil-coenzima A-racemasa (AMACR o p504s), la cual está implicada en la betaoxidación de los ácidos grasos y cuya expresión suele ser negativa en las células prostáticas glandulares normales. Aun así, la p504s no es específica de cáncer de próstata ni de malignidad, ya que puede ser positiva en algunas lesiones prostáticas benignas, como la adenosis.

A pesar de dichas limitaciones es común la utilización de un marcaje inmunohistoquímico que asocia p63 y p504s para distinguir entre células malignas o benignas. Dicha combinación es comúnmente conocida como *cóctel PIN (Prostatic Intraepithelial Neoplasia)* y constituye una ayuda relevante para distinguir casos difíciles, lesiones precancerosas como el PIN de alto grado y/o microfocos tumorales.

El gen de fusión TMRSS2-ERG está presente en aproximadamente el 50% de los adenocarcinomas prostáticos y se traduce por una expresión nuclear de ERG. Esta expresión sí es específica de células tumorales prostáticas, pero es poco sensible ya que, como se ha mencionado anteriormente, solo la presenta el 50% de los pacientes (46).

2.4.2 Entidades precancerosas de la próstata

2.4.2.1 Neoplasia Prostática Intraepitelial (PIN)

Esta entidad se basa en el análisis de los cambios morfológicos que pueden presentar las células prostáticas al microscopio. Se define como acinos y conductos prostáticos arquitecturalmente benignos pero cubiertos por células atípicas. Según los niveles de anormalidad citológica, se diferencian en bajo grado y alto grado.

Puede estar presente hasta en un 14% de las biopsias de próstata. La incidencias y extensión aumentan con la edad. Se considera que hasta el 50% de los varones mayores de 50 años presentan algún grado de neoplasia intraepitelial prostática. Es el PIN de alto grado (*PIN HG*) el reconocido como precursor de adenocarcinoma acinar y se relaciona hasta en un 30-40% con la coexistencia de un tumor en otra área de la próstata. Dicha alteración corresponde a una proliferación de células

epiteliales glandulares que presentan atipia citológica con criterios de malignidad, pero que está confinada a los acinos o pequeños ductos prostáticos (47). Desde el punto de vista inmunohistoquímico, la persistencia de la capa de células basales positivas para p63 asociada a un marcaje positivo intracitoplasmático granular para la enzima racemasa p504s pueden orientar al diagnóstico (48).

El PIN de alto grado se detecta en el 5% de las biopsias de próstata con aguja y en casi todas las muestras de prostatectomía radical. Esta lesión por sí sola y si está aislada, no eleva de manera significativa los niveles de PSA sérico total ni libre ya que es secretado hacia los ductos prostáticos, donde existe integridad estructural de la membrana basal. Su detección indica un riesgo aprox. del 20-25% de diagnosticar un adenocarcinoma de próstata en una biopsia posterior. La extensión de dicha lesión o la multifocalidad es un fuerte factor predictor del riesgo de detección de tumor en una próxima biopsia (49,50) y de ahí que se adapten los diferentes periodos de seguimiento o indicaciones de rebiopsia.

Es importante el diagnóstico diferencial entre *PIN HG* y carcinoma intraductal cuyo valor pronóstico es muy diferente. En los últimos años se han desarrollado nuevos marcadores inmunohistoquímicos hacia las proteínas de membrana PTEN y ERG que pueden resultar de ayuda para distinguir el carcinoma intraductal de sus simuladores (51).

2.4.2.2 Proliferación Acinar Focal Atípica (*Atypical Small Acinar Proliferation, ASAP*)

En 1993 se acuñó el término anglosajón de ASAP (*Atypical Small Acinar Proliferation*) con el que se buscaba transmitir al clínico la imposibilidad de efectuar un diagnóstico de malignidad en la muestra analizada. Es reflejado en los informes anatomo-patológicos como “proliferación acinar atípica, atipia acinar o glandular” o foco atípico sospechoso, pero no diagnóstico de malignidad (52).

Se considera que la incidencia de diagnóstico de ASAP fluctúa en torno al 5%, oscilando entre 1,5% y el 9%, siendo la edad la única discrepancia o sesgo diferente entre las poblaciones estudiadas (53).

Cuando una proliferación de pequeñas glándulas cumple todos los criterios morfológicos de adenocarcinoma, no existe ninguna duda diagnóstica. Sin embargo, hay ocasiones en que algunos de los criterios están ausentes, o no se identifican de una forma concluyente, como puede ser el hecho de visualizar un foco mínimo de cuatro o cinco glándulas sospechosas de malignidad, la desaparición de ese foco en el estudio inmunohistoquímico, la falta de concordancia entre criterios morfológicos e inmunohistoquímicos, la presencia de artefactos en la muestra que impiden una adecuada valoración al microscopio o una inflamación marcada que puede producir atipia y fragmentación de la capa basal, entre otros (43). En estas situaciones de incertidumbre diagnóstica, el patólogo utiliza la expresión de glándulas atípicas o ASAP, término sin entidad clínica ni morfológica, para referirse a la imposibilidad de determinar con fiabilidad el resultado definitivo con la muestra de biopsia.

Esta variabilidad interindividual del término ASAP ha hecho que en los últimos años no se recomiende su uso y se transmita la incertidumbre diagnóstica como un pequeño grupo de glándulas con anomalías que avisan del riesgo de presencia de un carcinoma. Revisiones bibliográficas clásicas en este tema como las realizadas por Epstein y Herawi en 2006 (54), describen hasta un 38,5% de cánceres detectados en la rebiopsia, por lo que en principio parece justificado recomendar rebiopsiar a los 3 – 6 meses a los pacientes con resultado de glándulas atípicas en el informe anatomopatológico (55,56). No obstante, este intervalo de tiempo puede ser replanteado según las características de cada paciente, ya que en varios artículos recientes se describe la relación de estos hallazgos con patología benigna o cáncer de próstata clínicamente insignificante en las biopsias de próstata repetidas (57–59).

2.5 Epidemiología del cáncer de próstata

Según el último informe de GLOBOCAN publicado en 2018 (10), se estima en más de 18 millones los nuevos casos de cáncer cada año en todo el mundo y más de 9,5 millones las muertes anuales a causa de cáncer, sin incluir el cáncer de piel no melanoma. El primer tipo de cáncer, en cuanto a incidencia y mortalidad para ambos sexos, es el cáncer de pulmón (11,6% del total de casos de cáncer), además de la primera causa de muerte por cáncer (18,4%). En los hombres, le sigue el cáncer de

próstata y colorrectal, en cuanto a incidencia, y el cáncer de hígado y estómago, en cuanto a mortalidad. El cáncer de próstata constituye el 7,1% del total de cánceres diagnosticados en todo el mundo. Su incidencia varía entre áreas geográficas, siendo más alta en Australia, Nueva Zelanda, Norteamérica y noroeste de Europa, debido sobre todo a la mayor tasa de detección por PSA sérico, y menor en el Sureste de Europa y Asia central. Hay menos variabilidad en cuanto a las tasas de mortalidad en todo el mundo, aunque son algo mayores en hombres con descendencia africana (Caribe y África Sub-Sahariana), intermedias en Norteamérica y muy bajas en Asia (60).

2.5.1 Incidencia del cáncer de próstata

El número total de cánceres diagnosticados en España continúa incrementándose desde hace décadas, probablemente debido al crecimiento poblacional (la población española aumentó en 163.336 personas en los primeros 6 meses del 2019, situándose entonces en los 47.100.396 habitantes y sigue haciéndolo, incluso tras la pandemia producida por el *SARS-CoV-2* a principios del 2020, contabilizándose en la actualidad 47.332.614 habitantes (61)), al envejecimiento de la población (la edad es un factor de riesgo fundamental en el desarrollo de algunos cánceres, como lo es para el cáncer de próstata), a la exposición a factores de riesgo (como el tabaco, alcohol, contaminación, obesidad, sedentarismo, entre otros) y a los programas de detección precoz (3).

A nivel histórico, la incidencia de cáncer de próstata en el mundo presentó un pico significativo a principio de los años 90, coincidiendo con la reciente introducción de la prueba de detección del antígeno prostático específico (*Prostate-specific antigen, PSA*) a finales de los 80. Dicha elevación se atribuyó en parte a la identificación de todos los cánceres de próstata desarrollados en años previos y que fueron detectados a partir de ese momento tras la realización de dicha prueba. Posteriormente, la curva de incidencia fue descendiendo a sus niveles basales habituales, manteniéndose estable hasta nuestros días (62).

En 2010, la Asociación Española de Urología (AEU) llevó a cabo un registro nacional para la estimación de la incidencia de cáncer de próstata en España,

obteniéndose que eran diagnosticados cerca de 20.000 nuevos casos al año dentro del sistema sanitario público español.

Se trataba de un estudio observacional y multicéntrico que permitió conocer múltiples características epidemiológicas del cáncer de próstata a nivel nacional. La tasa bruta en dicho estudio fue de 82,83 por 100.000 hombres/año. Casi la mitad de los pacientes presentaban edades comprendidas entre los 60 y 70 años. El 5,68% tenía antecedentes familiares, siendo más del 92% familiares de primer grado (padre o hermanos). En cuanto al estadio al diagnóstico, el 89,78% se diagnosticó en estadio localizado, un 5,32% localmente avanzado y un 4,9% metastásico. Por grupos de riesgo, el 37,75% era de bajo riesgo, el 23,23% de riesgo intermedio y el 39,01% de alto riesgo (13).

Según la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), de los 160.198 cánceres que se han diagnosticado en hombres en España en 2020, el de próstata ha sido el más frecuente con 35.126 nuevos casos, siendo esta estimación bastante mayor (hasta 15.000 nuevos casos más) que la obtenida en 2010 por la AEU. En este caso, la tasa bruta por 100.000 hombres/año es de 152,1, siendo la tasa ajustada a la población europea de 2013 de 163,3 por 100.000 hombres/año (63).

2.5.2 Prevalencia del cáncer de próstata

Como bien es conocido, la prevalencia está determinada en parte por la supervivencia de la enfermedad. Es por ello que la prevalencia será más elevada en aquellos cánceres con menor mortalidad, donde los pacientes que hayan sido diagnosticados de dicho tumor sigan vivos (curados o no) y será más baja en los tumores que, aunque presenten gran incidencia, sean más mortales.

Está claramente establecida la correlación del aumento de la prevalencia de cáncer de próstata con la edad. En una revisión sistemática de los resultados de autopsias realizada en 2015, se observó que la prevalencia de cáncer de próstata incidental detectado en las biopsias de hombres menores de 30 años era a nivel mundial menor del 5% mientras que en los mayores de 79 años alcanzaba el 59% (64). Estos niveles de prevalencia real están establecidos en población general sin

factores de riesgos conocidos para cáncer de próstata. Se estima que, en poblaciones con presencia de factores de riesgo, dicha prevalencia es mucho mayor.

Según las estimaciones de GLOBOCAN en 2018, el cáncer de próstata constituye el tumor sólido más prevalente en varones, con un 25,8% de prevalencia a los 5 años, siendo 106.941 casos de los 414.419 de cánceres en total (10). Dentro de la población general, teniendo en cuenta el total de cánceres en ambos sexos, sigue siendo uno de los tumores más prevalentes a los 5 años en España con un 13,8% del total.

2.5.3 Mortalidad del cáncer de próstata

A nivel global, el cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo, con aproximadamente 9,5 millones de muertes relacionadas con tumores en 2018, según los datos proporcionados por la OMS. Se estima que para el 2040, dichas cifras casi se hayan duplicado, llegando a alcanzar los 16,3 millones de fallecimientos.

A nivel histórico, en cuanto a los datos de mortalidad para cáncer de próstata, sucedió algo similar a su incidencia, observándose a principios de los años 90 un incremento abrupto de la misma, lo cual podía haberse producido por un aumento de la atribución a dicha causa en los registros poblacionales (65). En esa época, el *National Center for Health Statistics (NCHS)* cambió los métodos manuales por los automatizados para la atribución de la causa de deceso. Posteriormente, se ha ido observando una importante declinación en las curvas de mortalidad por cáncer de próstata, hasta llegar a ser un 41% menor con respecto al pico de los años 90. Esto puede deberse al aumento de las tasas de detección precoz las cuales funcionan de manera adecuada y al tratamiento más intensivo en estadios más precoces de la enfermedad.

En España, los datos de mortalidad los obtenemos gracias a los datos registrados por el *Instituto Nacional de Estadística (INE)*(61).

De forma general, la mortalidad por cáncer en España ha experimentado un fuerte descenso en las últimas décadas, sobre todo en hombres. Estas tendencias

reflejan el aumento de supervivencia gracias a las mejoras en las actividades preventivas, campañas de detección precoz, avances terapéuticos o cambios en el estilo de vida para el desarrollo de algunos tipos de tumores.

El último informe de datos de mortalidad a nivel nacional publicado por el INE es el correspondiente al 2018, donde los tumores constituyen la segunda causa de muerte en España (26,4% de los fallecimientos), por detrás de las enfermedades cardiovasculares (28,3%), al igual que en años anteriores. Como dato a destacar, en 2018, los datos de fallecimientos por tumores no fueron al alza, sino que disminuyeron un 1,3% con respecto a otros años.

Durante los cinco primeros meses de 2020, debido a la pandemia producida por el *SARS-CoV-2*, los tumores pasaron a ocupar el tercer puesto en las causas de muerte (20,4% de las defunciones), manteniéndose las enfermedades cardiovasculares en primer lugar (23%) y las enfermedades infecciosas, que incluyen COVID-19 identificado y sospechoso, en segundo lugar (20,9%)(61).

Al igual que en años anteriores, en 2018 los tumores fueron la primera causa de muerte en varones (297,8 fallecidos por cada 100.000) y la segunda causa en mujeres (186,7 fallecidas por cada 100.000). El número de fallecimientos por dicha causa en ambos sexos descendió un 0,4% en hombres y un 0,6% en mujeres.

En 2018 fallecieron en España por cáncer de próstata 5.841 hombres frente a los 427.721 fallecimientos totales (incluyendo ambos sexos) y frente a los 216.442 fallecimientos en hombres. Así constituiría el 1,36% del total de fallecimientos en España y el 2,7% del total de fallecimientos de hombres en España.

2.5.4 Supervivencia del cáncer de próstata

La supervivencia observada para una enfermedad representa la probabilidad de vivir un tiempo determinado desde el diagnóstico, en este caso de cáncer de próstata, independientemente de la causa de defunción. Está influenciada tanto por la mortalidad cáncer específica como por otras causas.

Según el último informe de supervivencia del Instituto Nacional de Cáncer (*NIC-SEER, National Institute of Cancer - Surveillance, Epidemiology and End Results*), que

es el más actualizado para los datos de supervivencia para el cáncer de próstata en población norteamericana, se estima una supervivencia relativa global del 97,8% a los 5 años según los resultados del último sexenio analizado (2010-2016) (66).

A nivel español, 2008-2013 es el último sexenio analizado en términos de supervivencia del que tenemos información gracias a la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), que elabora dichos informes a partir de los datos obtenidos de 13 registros de cáncer de diferentes poblaciones españolas. En dicho informe se detalla que la supervivencia neta a los 5 años para cáncer de próstata en los españoles durante ese periodo es del 90% (67).

La Sociedad Americana Contra el Cáncer o *ACS, American Cancer Society* (68), según sus siglas en inglés, publica en su página oficial las tasas relativas de supervivencia a cinco años para cáncer de próstata, según la clasificación en etapas de la SEER, que no corresponden al sistema de estadificación TNM del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* (ver capítulo 2.8.6.1), sino que divide a los pacientes en tres etapas según la extensión de la enfermedad(66):

- **Etapa Localizada de la SEER:** El cáncer de próstata se encuentra dentro de la misma. Tasa de supervivencia relativa a 5 años cercana al 100%.
- **Etapa Regional de la SEER:** El cáncer de próstata está localmente avanzado (fuera de la próstata hacia estructuras vecinas o en ganglios linfáticos cercanos). Tasa de supervivencia relativa a 5 años cercana al 100%.
- **Etapa Distante de la SEER:** El cáncer se ha propagado por vía sanguínea o linfática a otras zonas del cuerpo provocando metástasis, ya sean óseas, pulmonares, hepáticas o en otras zonas. Tasa de supervivencia a los 5 años del 30%.

La tasa de supervivencia relativa global para todas las etapas de la SEER combinadas es cercana al 98%.

Por tanto, en resumen, el cáncer de próstata es uno de los tumores más incidentes en nuestra sociedad, siendo el primero en varones en España; presenta una tasa de mortalidad muy baja, lo que le hace ser uno de los tumores más prevalentes en

España y en gran parte del mundo, con una tasa de supervivencia global a los cinco años mayor del 90%.

2.6 Etiopatogenia y Factores de riesgo

La etiopatogenia del cáncer de próstata no es del todo conocida. Las últimas investigaciones tratan de descubrir los genes responsables (oncogenes, genes supresores de tumores...) de que las células prostáticas se vuelvan cancerígenas. Además, como en la mayoría de tumores, existen factores que se han relacionado con la probabilidad de desarrollar el cáncer. Son los denominados factores de riesgo. Entre ellos, los que más se han relacionado son los siguientes:

- **Edad:** El cáncer de próstata es uno de los cánceres más relacionados con la edad. El 60% de ellos se diagnostican en hombres mayores de 65 años (pico de incidencia entre los 65 y 75 años), siendo raro el diagnóstico en varones menores de 40 años.
- **Raza/Grupo étnico:** Es más frecuente en la raza negra y en varones de Jamaica con ascendencia africana, siendo además diagnosticados en etapas más avanzadas de la enfermedad (69).
- **Antecedentes familiares / genética:** Es más frecuente en varones con familiares de primer grado (padre o hermanos) que hayan padecido cáncer de próstata. El riesgo va aumentando a medida que haya más familiares afectados, siendo hasta siete o diez veces más que la población general si son tres o más familiares los que lo han padecido y si fueron diagnosticados en edades tempranas (menos de 55 años) (70–72). En un estudio realizado sobre una base de datos sueca con 51.597 varones hermanos de 32.807 pacientes con cáncer de próstata, se objetivó que la probabilidad de que un varón de 65 años, con su padre y dos hermanos afectados de cáncer de próstata, pudiera desarrollar un cáncer de próstata era 8 veces mayor que un varón sin antecedentes familiares (11,4% frente al 1,4% de la población general de ese estudio) (71).

El cáncer de próstata hereditario se caracteriza principalmente por un inicio más precoz de la enfermedad (6 o 7 años antes) pero algunas

mutaciones también pueden influir en el curso clínico o en una mayor agresividad de la misma (70).

Se han identificados más de 100 loci relacionados con cáncer de próstata y algunos específicamente con el inicio temprano (< 55 años) (73).

Un artículo publicado en la revista *JAMA Oncology* en 2019, donde se estudiaron genéticamente más de 3.600 pacientes con cáncer de próstata, reveló que hasta un 17,2% presentaba mutaciones en la línea germinal. El 6% de ellas correspondía a mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 (74). Otros genes implicados en la reparación del ADN como son ATM, CHEK2 y PALB2, también se relacionan con el desarrollo de cáncer de próstata (75). Varios estudios prospectivos de cohortes de hombres portadores de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 han corroborado la relación entre BRCA2 y cáncer de próstata agresivo, con desarrollo de cáncer en edades más tempranas y con peor respuesta tras tratamiento (76,77). Eso conlleva a la inclusión sistemática de todos los pacientes portadores de la mutación de BRCA2 en programas de detección precoz (78).

- **Nacionalidad:** El cáncer de próstata se ha relacionado con los estilos de vida de los diferentes países y con las medidas diagnósticas. Se diagnostica con más frecuencia en Norteamérica y noroeste de Europa, Australia y las islas del Caribe; siendo menos frecuente en Asia, sudeste de Europa, Centroamérica y Sudamérica.

Estudios realizados en varones nativos japoneses que se mudaban a vivir durante años a los EEUU, demostraron que la incidencia de cáncer de próstata en ese grupo de pacientes se incrementaba hasta equipararse a la de los varones nativos norteamericanos. Esto se asocia, por tanto, a factores medioambientales que también influyen en la carcinogénesis del cáncer de próstata (79,80).

- **Alimentación/Obesidad:** Tomar alimentos ricos en grasas (81), productos lácteos y carnes rojas procesadas parece relacionarse con un discreto aumento del riesgo de desarrollar cáncer de próstata pero varios metaanálisis realizados en los últimos años refieren que la evidencia de dichas afirmaciones es bastante baja (82,83). La obesidad se ha

relacionado con el desarrollo y progresión del cáncer de próstata por diferentes mecanismos biológicos, así como con el diagnóstico de un cáncer en un estadio más avanzado y de alto riesgo (84,85). Lo que no ha quedado demostrado es que, tras tratamiento radical, los resultados oncológicos y funcionales sean diferentes, aunque sí aumenta la dificultad técnica y la tasa de complicaciones perioperatorias en pacientes con un mayor índice de masa corporal (86).

- **Exposiciones a sustancias tóxicas:** La exposición crónica a algunas sustancias tóxicas y consideradas cancerígenas, como podría ser el cadmio, podría aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de próstata (87,88).
- **Inflamación/ETS:** Continúa en líneas de investigación el intentar analizar si existe asociación entre procesos infecciosos o inflamatorios con el desarrollo del cáncer de próstata. Por ahora no hay nada demostrado (89,90).

2.7 Cribado poblacional y detección precoz en cáncer de próstata

2.7.1 Cribado poblacional o *Screening*

Durante el siglo XX, dichos conceptos se popularizaron y son ampliamente aceptados en nuestros días, llevándose a cabo actualmente importantes programas de detección precoz dentro de los sistemas de salud de todo el mundo. Aunque el objetivo principal es obtener beneficios en cuanto a supervivencia para la causa concreta del estudio y en cuanto a calidad de vida de los pacientes, no siempre se obtienen dichos beneficios (91). Por ello, es muy importante, regular y revisar dichos programas, analizando el verdadero impacto en salud que presentan con el paso del tiempo.

Según la OMS, el cribado poblacional se define como *“la aplicación sistemática de una prueba para identificar a individuos con un riesgo suficientemente alto de sufrir un determinado problema de salud como para beneficiarse de una investigación más profunda o una acción preventiva directa, entre una población que no ha buscado atención médica por síntomas relacionados con esa enfermedad”* (92). Lo importante de adoptar esas medidas preventivas, es tener, por un lado, un sistema sanitario

capaz de asumir y coordinar todas esas pruebas y tratamientos que pudieran ser necesarios tras la aplicación de los sistemas de cribado y por otro, controlar el riesgo de sobretratamiento tras el diagnóstico de patologías de pronóstico incierto, con el añadido de mayor comorbilidad, tanto por el propio proceso de cribado como por el tratamiento aplicado (91).

Por todo ello, el cribado poblacional para el cáncer de próstata sigue siendo uno de los temas más controvertidos en Urología (93).

La introducción de la prueba de detección de PSA en la década de 1980 y su uso masivo en la población susceptible, iniciado en EEUU, se asoció con una mayor tasa de incidencia de cáncer de próstata en cohortes más jóvenes y una mayor tasa de detección en estadios más precoces de la enfermedad (94,95). En 2012, el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los EEUU (*US Preventive Services Task Force* (USPSTF)) recomendó no continuar realizando el cribado masivo de PSA por el riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento (6). Tras ello se observó que la incidencia de cáncer de próstata en estadios más avanzados, incluso metastásicos, había aumentado desde ese año (96). Lo anterior, unido a que la tasa de mortalidad por cáncer de próstata también ha estado reduciéndose en los últimos 20 años desde que se inició la detección de PSA (2), hizo que en 2018 la USPSTF actualizara la recomendación sugiriendo que a varones entre 55 y 69 años se les informara de los riesgos y beneficios en cuanto a supervivencia con el cribado de PSA y se adaptara según pacientes seleccionados y circunstancias individuales (97).

Una revisión Cochrane publicada en 2013 (98) y actualizada recientemente con un metaanálisis que incluye 5 ensayos controlados aleatorizados con más de 721.000 varones (99), definen la situación actual en cuanto al cribado de cáncer de próstata en los siguientes términos:

- El cribado se asocia a un mayor diagnóstico de cáncer de próstata (RR: 1,3; IC 95%: 1,02-1,65) y en un estadio más localizado (RR: 1,79; IC 95%: 1,19-2,70).
- Probablemente el cribado no tenga ningún efecto sobre la mortalidad general por todas las causas (RR 1; IC 95%: 0,98-1,02).

- Puede que tenga un pequeño efecto protector sobre la mortalidad específica de cáncer de próstata (RR 0,79; IC 95%: 0,69-0,91). Esto corresponde a una muerte menos por cáncer de próstata por cada 1.000 hombres examinados durante 10 años. Ya que cualquier reducción de la mortalidad específica por cáncer de próstata puede tardar hasta 10 años en acumularse, los hombres con una esperanza de vida menos de 10-15 años deben ser informados de que es poco probable que la detección de cáncer de próstata sea beneficiosa.
- El sobrediagnóstico y sobretratamiento son comunes y se asocian con daños derivados de los mismos. Mediante modelos predictivos se estimó que, por cada 1000 hombres examinados, 1 sería hospitalizado por sepsis, 3 necesitarían compresas para la incontinencia urinaria y 25 hombres sufrirían disfunción eréctil. Por todo ello, los hombres deben ser informados de los efectos adversos derivados del proceso diagnóstico y del tratamiento antes de decidir si hacerse un cribado de cáncer de próstata.

En 2019 se han publicado los datos actualizados del *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)* tras 16 años de seguimiento donde se analiza el efecto del cribado repetido en más de 182.000 varones procedentes de 8 países europeos (100). Resulta que el número de pacientes que deben realizarse el cribado para evitar una muerte por cáncer de próstata es cada vez menor: De los 742 varones que se necesitaban incluir en el screening a los 13 años de seguimiento, ha disminuido a 570 varones a los 16 años de seguimiento. El número necesario para diagnosticar el cáncer se redujo de 26 a 18 a los 16 años de seguimiento. En la primera ronda de cribado, los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata presentaban mayor prevalencia de niveles de PSA por encima de 20 ng/ml (9,9% comparado con 4,1% en la segunda ronda, $p < 0,0001$) y mayor mortalidad por cáncer de próstata (RR 1,86, $p < 0,0001$) que aquellos detectados posteriormente.

Por tanto, el estudio ERSPC concluye que el cribado con PSA reduce significativamente la mortalidad por cáncer de próstata, mostrando un mayor beneficio absoluto con un seguimiento más prolongado y una reducción en el exceso

de incidencia, pudiendo ser importante para la reducción de la mortalidad por cáncer de próstata el instaurar un cribado repetido a nivel poblacional (100).

2.7.2 Detección precoz

La aplicación del cribado de una manera individualizada y adaptada al riesgo de cada persona es la mejor manera de conseguir un equilibrio entre el beneficio del diagnóstico precoz en los pacientes que soliciten el cribado y el riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento. Los varones deben ser todos previamente informados de dichos riesgos y beneficios, especialmente los que presentan una esperanza de vida menor de 10-15 años y según su comorbilidad (101). Los varones que decidan someterse a una prueba de diagnóstico precoz deben realizarlo inicialmente mediante solicitud de PSA y con tacto rectal (102).

El valor de PSA como variable independiente para el diagnóstico de cáncer de próstata es mejor factor predictor que los hallazgos en la ecografía transrectal o el tacto rectal (103,104). Además, el tacto rectal debe realizarse por profesionales con experiencia para que tenga valor en el diagnóstico (105). No existe un valor umbral de PSA que se considere preciso para definir la detección del cáncer de próstata. Varios artículos refieren que un nivel inicial de PSA superior a 1 ng/ml en varones menores de 40 años y PSA mayor de 2 ng/ml en varones menores de 60 años se relaciona con mayor riesgo de mortalidad por cáncer de próstata y de desarrollo de metástasis en décadas posteriores, por lo que aconsejan continuar con el cribado, en principio bianual, en estos grupos de varones (106,107).

Las actuales guías de práctica clínica europeas recomiendan, con grado de recomendación fuerte, realizar detección precoz en hombres bien informados y con mayor riesgo de tener cáncer de próstata como son (108):

- Varones mayores de 50 años
- Varones mayores de 45 años con antecedentes familiares de cáncer de próstata (paterno o materno)
- Varones con ascendencia africana
- Varones mayores de 40 años portadores de mutaciones en el gen *BRCA2*.

2.8 Diagnóstico del cáncer de próstata

2.8.1 Antígeno Prostático Específico (PSA)

En 1930 se describieron un grupo de enzimas proteolíticas denominadas kallicreínas (de *kallicreas*, páncreas en griego). El PSA forma parte de esa familia de glicoproteínas, aunque no fue identificada como tal hasta finales de los años 70.

En 1970 Ablin descubrió una seminoproteína en fluido y tejido prostático, aunque no la caracterizó ni describió. En 1971, Hara aisló la misma sustancia que denominó gammaseminoproteína. A partir de entonces se llevaron a cabo múltiples investigaciones para aislar proteínas específicas en el semen con el objetivo de poder identificar el semen en las víctimas de violaciones. Así en 1973, Li y Beling describieron la Proteína E y en 1978 Sesanbough descubrió la proteína P30, ambas con el mismo interés forense (109).

Dentro de esta época investigadora, fue en 1979 en Nueva York donde el equipo encabezado por el Dr. Ming Chu identifica el PSA en el plasma seminal y tejido prostático (110). En 1980, el mismo grupo lo aisló del suero (111) y fabricó la primera prueba de detección sérica antecesora de la actual (112), consiguiendo en 1984 la patente por el descubrimiento e identificación del “antígeno purificado de próstata humana”. Debido a estos trabajos, en 1986, la *Food and Drugs Administration* (FDA) de EEUU, aprobó el uso del PSA para monitorizar la recidiva tras tratamiento. Un año más tarde, Stamey publica la relación entre los niveles de PSA y la presencia de cáncer de próstata, así como su correlación con el volumen y estadio tumoral, marcando el inicio de la era del PSA (113). Sin embargo, fue Catalana en 1991 el primero en utilizarlo como marcador para cáncer de próstata. Gracias a estos avances, en 1994, la FDA autorizó el uso clínico del PSA para la detección temprana del cáncer de próstata (114).

La *Kallicreína 3* más conocida como *Antígeno Específico Prostático o PSA*, es una glicoproteína de cadena simple con un peso molecular de 33 kilodaltons y 237 aminoácidos que se comporta como una enzima proteolítica producida principalmente por las células epiteliales (glandulares) de la próstata (Figura 2). Aunque en mucha menor medida también puede ser producida por las glándulas

perianales, parauretrales, sudoríparas, tiroides, placenta, mama y endometrio. Al ser en mucho menor volumen, se considera una glicoproteína órgano-específica prostática. Su función principal es la licuefacción del semen, antagonizando la acción de la “*semenogelina*” que es la proteína que produce la coagulación del semen para proteger los espermatozoides durante la eyaculación (109).

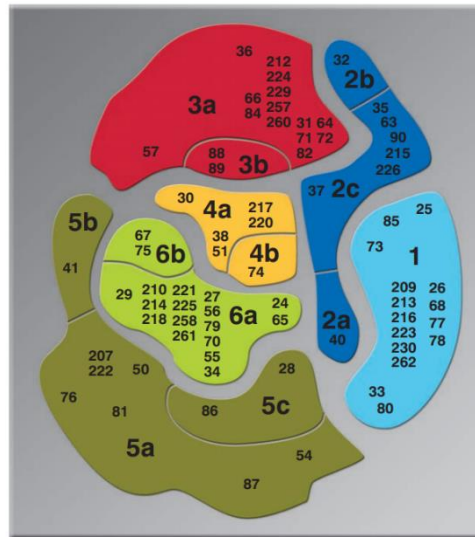


Figura 2. PSA o kaliceína 3 (109)

Se encuentra principalmente en el semen, donde alcanza niveles de 0,5-5 mg/ml y es donde la proteasa ejerce su acción primaria, aunque de manera fisiológica también puede ser detectada en pequeñas cantidades en sangre donde puede estar unida a proteínas o estar libre y sus niveles no suelen alcanzar más de 4 ng/dl (115). En sangre tiene una vida media de 22 días y su metabolismo, según las diferentes isoformas, es hepático y renal (113). Unos niveles elevados de PSA en sangre se correlacionan con mayor probabilidad de cáncer de próstata, sin embargo, las células prostáticas cancerosas no necesariamente elaboran más PSA que las células prostáticas normales. Por tanto, dicha elevación en los niveles séricos de PSA es probable que se deba a la desestabilización arquitectural de la próstata a nivel histológico con el consecuente aumento de paso de dicho PSA al torrente sanguíneo (116). Aun así, sus niveles en sangre dependen de múltiples variables, muchas de ellas de etiología benigna como puede ser la hiperplasia benigna de próstata, agentes infecciosos, manipulaciones del tracto urinario inferior, entre otras... que hace que no se pueda considerar una glicoproteína cáncer específica (117).

Debido a la relación entre los niveles de PSA y el incremento de tamaño de la glándula prostática con la edad, Oesterling et al. (118) en 1993 fueron de los primeros en plantear que los valores de PSA se deberían ajustar por intervalos de edad (Tabla 1).

Tabla 1. Niveles de PSA ajustados por edad según Oesterling (118)

Edad (años)	40-49	50-59	60-69	70-79
PSA (ng/ml)	< 2,5	< 3,5	< 4,5	< 6,5

Su objetivo era incrementar la sensibilidad diagnóstica de cáncer de próstata en jóvenes y la especificidad en mayores, reduciendo el número de biopsias innecesarias o el aumento en la detección de tumores. Considerando esos intervalos, el diagnóstico de cáncer se incrementó un 18% en menores de 60 años y disminuyó un 22% en pacientes mayores de esa edad. Por este motivo, dicho sistema ha despertado controversias en su aplicación clínica y no se recomienda aplicarlo en la actualidad ya que pueden no diagnosticarse cánceres clínicamente significativos en pacientes más mayores (119,120).

La mayoría de los varones diagnosticados de cáncer de próstata presentan cifras elevadas de PSA en sangre. De manera generalizada, clásicamente se ha considerado que niveles de PSA total en sangre superiores a 4 ng/dl son sospechosos de malignidad, sobre todo si el cociente de PSA libre/PSA total es < 0,20. Aun así, hay que tener en cuenta que para niveles más bajos de PSA total en sangre, también existe el riesgo de padecer un cáncer de próstata (Tabla 2) (104).

Tabla 2. Riesgo de cáncer de próstata según niveles bajos de PSA (108,121)

Nivel de PSA (ng/ml)	Riesgo de cáncer de próstata (%)	Riesgo de cáncer de próstata con grado ISUP ≥ 2 (%)
$\leq 0,5$	6,6	0,8
0,6-1,0	10,1	1
1,1-2,0	17	2
2,1-3,0	23,9	4,6
3,1-4	26,9	6,7

El nivel de PSA al diagnóstico orientará a la probabilidad de que el tumor esté limitado o no a la próstata.

Pacientes con niveles de PSA menores a 10 ng/ml tienen un 70-80% de probabilidad de presentar un tumor localizado, si los niveles de PSA oscilan entre 10-50 ng/ml, la probabilidad se reduce al 50% y si el PSA es superior a 50 ng/ml, tan solo un 25% presentará un tumor en estadio localizado (122,123).

2.8.1.1 Cociente PSA libre / PSA total

Existen varias isoformas de PSA que en su mayoría circulan en sangre periférica unidas a una proteína inhibidora de proteasa por lo que son formas inactivas (109). La pequeña parte que no va unida a proteína es la que se conoce como PSA libre. Dicha fracción de PSA es inestable a 4°C (124) o puede alterarse en pacientes con hiperplasia benigna de próstata concomitante (sobre todo volúmenes de próstata mayores a 40 cc) (125), por lo que se debe tener precaución a la hora de medirla.

El cociente entre PSA libre y PSA total es el concepto más utilizado en la práctica clínica para distinguir entre Hiperplasia Benigna de Próstata (HBP) y cáncer de próstata. En varios estudios ha demostrado que presenta mayor especificidad y eficacia que el PSA libre y el total analizados por separado (126).

En el cáncer de próstata, la glándula se vuelve autocrina y se pierde la membrana basal y la capa de células basales, quedando solo la parte epitelial o glandular que libera PSA de manera masiva al torrente sanguíneo. Las distintas isoformas se unen a proteínas en sangre, aumentando los valores de PSA total. Aunque en términos relativos, el PSA libre también aumenta en esta situación, de manera global, el porcentaje disminuye con respecto al PSA total (109).

La sensibilidad de PSA marcando el intervalo patológico entre 4 ng/ml y 10 ng/ml, es aproximadamente del 90%, es decir, por cada 100 varones mayores de 50 años estudiados, 90 tendrán un nivel de PSA normal. Sin embargo, de los 10 que presenten un PSA elevado y se sometan a biopsia de próstata, tan solo 3 serán diagnosticados de cáncer de próstata (verdaderos positivos). De los 7 restantes (75% de biopsias negativas), 2 podrán desarrollar el cáncer en un futuro (falsos negativos) y los otros 5 no lo harán (falsos positivos) (Figura 3).

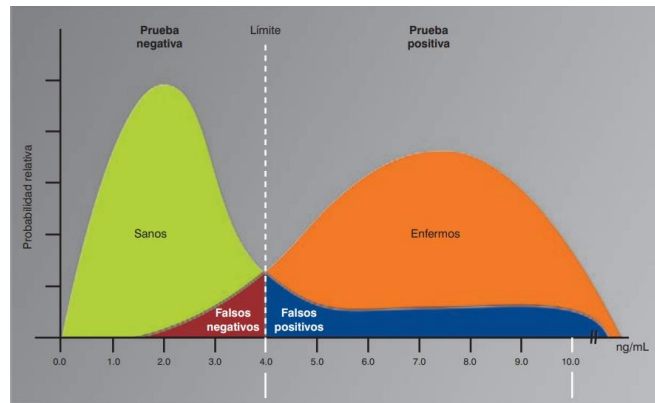


Figura 3. Sensibilidad y especificidad del PSA para valores entre 4-10 ng/ml (109)

Para evitar la sobreindicación de las biopsias en este intervalo de valores de PSA entre 4 y 10 ng/dl, el determinar el cociente PSA libre/PSA total puede mejorar la especificidad de la prueba entre un 15-25%. Si el cociente PSA libre/PSA total es inferior a 0,10 en ese intervalo, el 56% de las biopsias serán positivas, mientras tan solo un 8% serán positivas si el cociente de PSA libre/PSA total es superior a 0,25 (124). Este valor del cociente es limitado y no tiene uso clínico cuando el PSA total es mayor de 10 ng/ml o durante el seguimiento de un cáncer de próstata ya conocido (108).

2.8.1.2 Densidad de PSA

Fue a principios de los 90 cuando Benson et al. se plantearon el concepto de densidad de PSA (PSAD) con el fin de aumentar la sensibilidad diagnóstica del PSA sérico (127). La PSAD representa el cociente entre el valor sérico de PSA y el volumen prostático. Se ha observado que los valores séricos de PSA en varones con HBP y cáncer de próstata con niveles bajos de PSA (entre 4 y 10 ng/ml) pueden solaparse. Sin embargo, los valores de PSAD para estos dos grupos de pacientes son muy diferentes (128). Desde el inicio se establecieron diferentes puntos de corte con el fin de mantener un equilibrio entre sensibilidad y especificidad y se objetivó que, en el rango de PSA de 4 a 10 ng/ml, el área bajo la curva de la PSAD es mayor que la del PSA total sérico. Según Catalona et al. el mejor valor de PSAD se define en 0,15, con ese punto de corte se mantiene una sensibilidad diagnóstica en el 90% y reduce la tasa de biopsias no necesarias hasta un 20% (129). El propio equipo de Benson, Seaman et al. también llegó a esa conclusión un año antes (130). Por tanto,

densidades de PSA por encima de 0,15 se relacionarán con mayor riesgo de cáncer de próstata.

En la actualidad, el uso de la PSAD no está del todo establecido debido a su poca especificidad, tanto por la variabilidad para la medición del volumen prostático como por la posible elevación inespecífica del PSA producida por la zona transicional en pacientes con importante HBP. Esto ha provocado que en los últimos años también se haya planteado ajustar la densidad de PSA al volumen de la zona transicional en varones con PSA entre 4 y 10 ng/ml (131) y se haya preferido utilizar la misma para evaluar el riesgo tumoral incluyéndolo dentro de nomogramas y así poder definir o reducir el número de rebiopsias innecesarias (132).

2.8.2 Tacto Rectal (TR)

La exploración de la próstata a través del recto permite identificar posibles lesiones sospechosas en función de la consistencia (nódulos o irregularidades en la superficie prostática) así como la posible afectación de tejidos vecinos, según la fijeza a los tejidos adyacentes.

Dicha exploración, suele realizarse con el paciente en posición genupectoral o en decúbito supino con los pies apoyados y las rodillas flexionadas. La capacidad diagnóstica de esta prueba está relacionada en gran medida con la adecuada posición del paciente y la experiencia del explorador (105).

Con dicha técnica se podrá tener una idea del tamaño prostático, de la morfología y simetría de la glándula, de su consistencia y regularidad, así como de las características de la pared rectal y del esfínter anal. Existen múltiples causas que pueden provocar irregularidades en la superficie prostática con diferentes consistencias, localizaciones y extensiones que no siempre van a estar relacionadas con patología maligna. Este diagnóstico diferencial incluye quistes o calcificaciones de la glándula prostática, fibrosis o secuelas de procesos inflamatorios o infecciosos previos que, en algunos casos, van a poder simular tactos rectales patológicos.

Un tacto rectal patológico aislado, aún con nivel de PSA sérico bajo, está asociado con un mayor riesgo de diagnóstico de un cáncer de próstata con grado de

Gleason/ISUP mayor (133,134), por lo que será indicación absoluta de biopsia de próstata. La tasa de detección de cáncer de próstata en pacientes con tacto rectal sospechoso, independientemente del nivel de PSA es del 18%, mientras que en los casos con PSA sérico por encima de 4 ng/ml llega al 56%(135).

La principal desventaja de la exploración digital es que los tumores deben encontrarse en la periferia y presentar un volumen mayor o igual a 0,2 ml para poder ser detectados (103,136).

2.8.3 Ecografía transrectal (ECOTR)

La primera aplicación de los ultrasonidos a la próstata utilizando la vía transrectal la realizaron Takahasu y Ouchi en 1964, aunque debido a la mala calidad de las imágenes y a las limitaciones tecnológicas no tuvieron ninguna repercusión clínica (137). En 1967, Watanabe et al. (138) describieron por primera vez dichas imágenes con alguna aplicación clínica, aunque no fue hasta 20 años más tarde, a finales de los años 80, cuando se expandió su uso gracias a las determinaciones de PSA y al mayor desarrollo tecnológico.

Previamente a la era del PSA, la biopsia de próstata se realizaba a ciegas, sin apoyo de prueba de imagen y con la única orientación anatómica del tacto rectal; es lo que se conoce clásicamente como biopsia de próstata dígito-dirigida, descrita y publicada por primera vez por Astraldi en 1937.

En 1989, aparecen los primeros grupos como los de Torp-Petersen et al. (139) que introducen la técnica de biopsia de próstata dirigida por ecografía y los primeros estudios y protocolos de dicha técnica, con lo que se instauró su aplicación clínica de una manera sistemática al demostrar que aumentaba la sensibilidad del diagnóstico al facilitar la toma de muestra de las áreas sospechosas. Los pioneros en realizar dichos protocolos de biopsia eco-dirigida fueron Hodge et al. publicándolos en un artículo titulado *"Ultrasound Guided Transrectal Core Biopsies of the Palpably Abnormal Prostate"* en *The Journal of Urology* en julio de 1989 (140).

Aún con la mejora diagnóstica que supuso la ecografía transrectal, la experiencia acumulada en la literatura ha demostrado que su sensibilidad para el diagnóstico

del cáncer de próstata oscila entre el 70 y el 92%, con una especificidad entre el 40 y el 79% y un VPP del 15 al 35%. Por ello, esta técnica no debe considerarse de forma aislada sino que debe formar parte de algoritmos diagnósticos que incluyan otros test con el fin de mejorar su especificidad diagnóstica (141).

2.8.3.1 Técnica de ecografía transrectal

Para la exploración, los pacientes se colocan normalmente en decúbito lateral izquierdo. Las sondas endorrectales que se utilizan transmiten a frecuencias entre 6 y 10 MHz y abarcan un ángulo de barrido aproximadamente de 180 grados que permite visualizar la glándula prostática en su totalidad, tanto en el corte axial como sagital. La introducción de la sonda endorrectal inicialmente debe estar programada para obtener imágenes en el corte transversal. A mayor frecuencia mayor resolución de la arquitectura interna prostática y también imagen más cercana al transductor. La configuración del brillo permite distinguir en escala de grises entre áreas hipo, iso e hiperecogénicas. El avance de la sonda hacia cefálica permite explorar la base de la próstata, las vesículas seminales y el cuello vesical, distinguiendo si existe lóbulo medio o no. El desplazamiento caudal del transductor obtiene imágenes del ápex prostático y la uretra. La rotación de la sonda en sentido horario da imágenes del lóbulo derecho y en sentido antihorario, del lóbulo izquierdo (116).

Para medir el volumen prostático se precisa tomar cortes de la glándula en su totalidad en ambos planos (axial y sagital). A nivel axial, se medirá las dimensiones transversal y anteroposterior y, a nivel sagital, la longitudinal. Aunque la mayoría de las fórmulas para medir el volumen consideran la próstata como un órgano con forma geométrica pura (elipse, esfera...), estiman de manera fiable el volumen y peso prostático con coeficientes de correlación en torno a 0,8 con respecto a los pesos de la pieza de prostatectomía radical, sobre todo en próstatas de mayor tamaño (142).

2.8.3.2 Anatomía ecográfica de la próstata

En la ecografía prostática por vía transrectal se puede diferenciar principalmente las áreas prostáticas, según el modelo de *McNeal*, sobre todo el área periférica y la zona transicional.

El área periférica, de localización más posterior y lateral, se extiende hacia apical y cara anterior, donde se fusiona con el estroma muscular anterior. Es de ecogenicidad media, por lo que se ha definido convencionalmente como isoecogénica y su eco-estructura es homogénea.

La zona transicional es la localizada a nivel periuretral y suele ser más heterogénea en cuanto a ecogenicidad, sobre todo en los pacientes que padezcan mayor grado de hiperplasia benigna de próstata. Ambas zonas suelen estar bien diferenciadas por ecografía y, a veces incluso por unas calcificaciones groseras, que circunscriben la zona transicional (137).

2.8.3.3 Ecografía transrectal en el cáncer de próstata

La ecografía transrectal puede detectar áreas ecográficamente sospechosas y orientar a la extensión local del tumor. La lesión más típica considerada sospechosa de malignidad en la ecografía transrectal de próstata es el nódulo hipoecoico (Figura 4). Según Shinohara et al. esa hipoecogenicidad es debido a la pérdida de la estructura glandular normal en las áreas de tumor donde se sustituye por masas de células sin estructura que provoca una disminución en las interfases glándula-estroma con la consiguiente disminución de los ecos reflejados (143). Según la extensión del nódulo o los nódulos, se podrá observar más un área hipoecoica que nodular (Figura 5).



Figura 4. Nódulo hipoecoico (corte transversal)(137)



Figura 5. Área hipocogénica (corte transversal)(137)

En cuanto a las áreas sospechosas de cáncer de próstata, hay que destacar que muchas de las áreas hipocogénicas en la ecografía no son cánceres. La hiperplasia benigna de próstata, infartos, procesos inflamatorios, atrofia glandular y otras estructuras anatómicas (vasos sanguíneos, entrada o pliegues de las vesículas seminales, músculo liso en ápex prostático...), pueden dar también imágenes hipocogénicas. Aunque existan esas entidades benignas, un nódulo hipocogénico de por sí tiene el doble de riesgo de ser maligno que las áreas isoecogénicas (144), sobre todo, cuando se asocia a un tacto rectal patológico y niveles elevados de PSA (145). En cambio, también hay que tener en cuenta para la biopsia que el 25-50% de los cánceres pasarían inadvertidos si únicamente se biopsiaran dichas áreas hipocogénicas, ya que muchos cánceres son isoecogénicos con el parénquima (146,147). En una revisión sistemática que incluía más de 1500 biopsias dirigidas por ecografía transrectal, se relacionó la isoecogenicidad en el cáncer con un menor volumen tumoral (menos cilindros afectados en la biopsia) pero no se logró demostrar diferencias en cuanto al grado de ISUP u otros hallazgos histopatológicos (148). En la serie de Herranz et al. objetivaron un aumento de tumores isoecogénicos a lo largo de 10 años de seguimiento, siendo en 1994 del 18% frente al 43% en 2003. Esto se asoció a niveles de PSA más bajos al diagnóstico y a mayor número de exploraciones de tacto rectal normales (149).

La afectación de la cápsula prostática se visualizará como una asimetría, irregularidad, abombamiento o interrupción de los contornos prostáticos y en caso de afectación de las vesículas seminales, éstas podrán aparecer dilatadas, desplazadas hacia delante, asimétricas o con cambios en su ecogenicidad.

En los pacientes con sospecha de un estadio clínico superior a T2 y con niveles de PSA por encima de 15 ng/dl debe valorarse la biopsia de las vesículas seminales aún sin claros datos de afectación en la imagen ecográfica (150). Aunque la ecografía es útil para la valoración inicial, en caso de dudas en cuanto al estadio local (T2 o T3) se necesita complementar con otras pruebas de imagen como puede ser la Resonancia Multiparamétrica (RMNmp) de próstata (151).

2.8.4 Biopsia prostática transrectal

La ecografía transrectal sigue siendo la prueba más utilizada en todo el mundo para el diagnóstico inicial del cáncer de próstata y para guiar la punción biopsia con aguja.

2.8.4.1 Técnica de la biopsia de próstata transrectal

La biopsia de próstata se trata de una prueba ambulatoria, sobre todo en primeras biopsias, que suele realizarse en una consulta especializada bajo anestesia local. En determinados casos, tanto por características del paciente (hipertonía esfinteriana, déficit cognitivo que impida colaboración...) como por ser biopsias de repetición, está indicada que se realice en quirófano, en régimen ambulatorio y con anestesia locorregional. Para la técnica de biopsia, hay que colocar una guía en la sonda transrectal del ecógrafo que permita el deslizamiento de la aguja de biopsia en su interior. Una vez introducido el ecógrafo en la cavidad rectal y analizada la próstata, tanto en el eje sagital como transversal, se infiltra la anestesia local (lidocaína, mepivacaína, bupivacaína, etc), 10 cc en total, 5 cc en cada ángulo prostato-vesical, que es por donde pasa el plexo neurovascular, con el fin de realizar un bloqueo local del mismo (152). Tras ello, se mide el volumen total de próstata y del adenoma, aparte de las posibles lesiones sospechosas, describiendo su localización. Posteriormente, ya se procede a la toma de muestras. La mayoría de los ecógrafos presentan la posibilidad de integrar en la imagen una guía que facilite

visualizar la dirección de la aguja para la biopsia. En el plano de la ecografía, dicha aguja se dirige tangencialmente respecto al eje de la sonda. Para la toma de muestras se usa un dispositivo de biopsia con aguja de 18 Gages, impulsada por resorte. El impulso hace avanzar la aguja 5 mm, con lo que toma una muestra de aproximadamente 15 mm del tejido posterior. La punta de la aguja puede avanzar 5 mm más de la zona muestreada (153). En los dispositivos más actuales, se pueden modificar la longitud de los cilindros en 15 y 22 mm, con el fin de adaptar mejor dicha profundización al tamaño prostático. La mayoría de las muestras deberán ir dirigidas a las diferentes partes de la periferia y las áreas sospechosas, por lo que la aguja deberá acercarse a dichas áreas dejando un margen aproximado de 5 mm para asegurar la inclusión de las mismas.

Aunque hoy en día, esta técnica parece estar muy establecida (*ver apartado 2.8.4.6*), desde sus inicios y hasta hace menos de 10 años, los diferentes esquemas y modelos se han ido modificando con el fin de mejorar su rentabilidad diagnóstica.

2.8.4.2 Biopsia sextante

En 1989, Hodge et al. publicaron los primeros resultados de su técnica de biopsia practicada en 136 pacientes con tacto rectal patológico. A dicha técnica se le denominó biopsia sextante ya que consistía en tomar 6 cilindros, 3 en cada lóbulo, a nivel de la línea parasagital de la base, línea media y ápex de cada lado. De esta forma se obtenía un aumento del rendimiento diagnóstico, sobre todo en los cánceres de próstata con un volumen mayor o igual a 1 cc, con respecto a la biopsia dirigida únicamente al nódulo sospechoso, que era la practicada hasta entonces (140). Desde ese momento, esta técnica de biopsia sextante pasó a ser el *gold standard* para la biopsia de próstata.

En 1995, Stamey et al. propusieron una variante para dicha técnica con el fin de disminuir los falsos negativos. Consistía en desplazar hacia la periferia las punciones con lo que se conseguía mayor tejido de la zona periférica y mayor inclusión de tejido de la zona anterior (154) (Figura 6). Dos años más tarde, el mismo grupo demostró que su técnica sextante lateral aumentaba un 14,6% el rendimiento diagnóstico con respecto a la biopsia sextante clásica de Hodge (155).

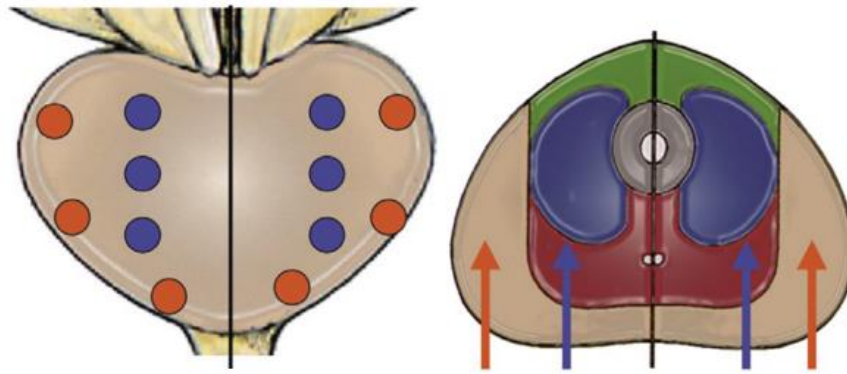


Figura 6. Biopsia sextante según Hodge (azul) y según Stamey (naranja) (156)

Pronto se demostró que la técnica de biopsia sextante tenía limitaciones:

- Stroumbakis (157), Epstein (158) y Levine et al. (159), comprobaron en sus trabajos publicados en 1997 y 1998 que un 20-30% de los cánceres no serían diagnosticados con un esquema de biopsia sextante.
- Entre un 20 y 30% de los tumores, asientan también en la zona transicional, aunque solo del 2-4% lo hace únicamente en esta zona, por lo que incluir en primeras biopsias dicha toma tiene muy baja rentabilidad diagnóstica (160). Sin embargo, en biopsias repetidas, Flesner et al. encuentran un 16% de tumores localizados en la zona transicional biopsiada (161).
- La rentabilidad de la biopsia sextante disminuye en próstatas de mayor volumen (por encima de 50 cc), por lo que algunos autores recomiendan aumentar el número de cilindros en esos casos (162,163)
- Los programas de detección precoz mejoran los factores pronósticos (niveles de PSA más bajos al diagnóstico, tacto rectal normal y menos nódulos sospechosos en la ecografía), lo que hace que el rendimiento de la biopsia sextante sea menor (149).

2.8.4.3 Biopsia ampliada o extendida

Con el fin de mejorar el rendimiento diagnóstico de la biopsia, múltiples autores han desarrollado diferentes esquemas basados fundamentalmente en aumentar el número de cilindros y/o en biopsiar otras áreas de la próstata.

I. Esquema de biopsia según Eskew

Eskew et al. dividieron la próstata en 5 zonas: Una media y dos laterales (como se divide en la biopsia sextante) y añaden dos más de la zona periférica (una anterior y otra más lateral como la que distingue Stamey). De esta manera extraían 13 cilindros (3 en la media, 2 en cada lateral, 2 en la zona anterior y 2 en la periférica más externa) (Figura 7). Si la próstata era mayor de 50 cc extraían un cilindro más de cada zona (18 cilindros en total). En su serie de 119 pacientes, las biopsias de las regiones adicionales aumentaron la detección de cáncer en un 35%, confirmando que el 88% de los tumores asentaban en las zonas externas (164).

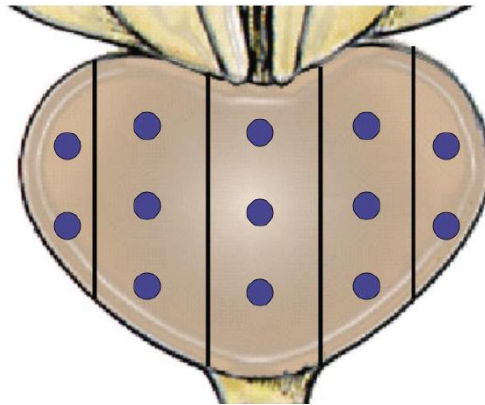


Figura 7. Biopsia de 5 regiones según Eskew (156)

II. Esquema de biopsia según Chen

Chen et al. en 1997 planificaron la técnica de biopsia de próstata mediante simulación con un ordenador. Así determinaron que la biopsia sextante clásica detectaba el 73% de los tumores con un volumen mayor a 0,5 cc. Los tumores menos diagnosticados eran los de la zona transicional, la zona media y la parte anterior de la periférica. Por ello establecieron un esquema con la toma de 10 cilindros que incluyera dichas áreas, con lo que se podría llegar a diagnosticar el 96% de los pacientes con cáncer de próstata (165).

III. Esquema de biopsia según Babaian

Babaian et al. en el 2000 añadieron a la biopsia sextante clásica un cilindro a cada lado de la zona anterior prostática, otro cilindro en la zona transicional y

otro en la medial. En total serían 11 cilindros (Figura 8). Así incrementaban un 33% la rentabilidad diagnóstica de la biopsia sextante clásica, sobre todo a expensas de diagnosticar más tumores en la zona anterior prostática (166).

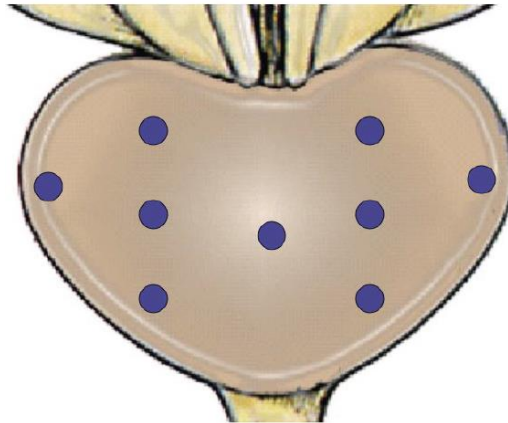


Figura 8. Biopsia de próstata según Babaian (156)

IV. Esquema de biopsia según Presti

Presti et al. también en el año 2000 presentaron su técnica inicial de biopsia basada en 10 cilindros. Publicaron su experiencia en 483 pacientes con lo que los autores aseguraban que detectaban un 96% de los tumores. Observaron que eliminando las dos biopsias de la base de la biopsia sextante, la detección de cáncer disminuía solo un 1% por lo que terminaron aconsejando realizar el esquema de 8 cilindros (Figura 9) (167).

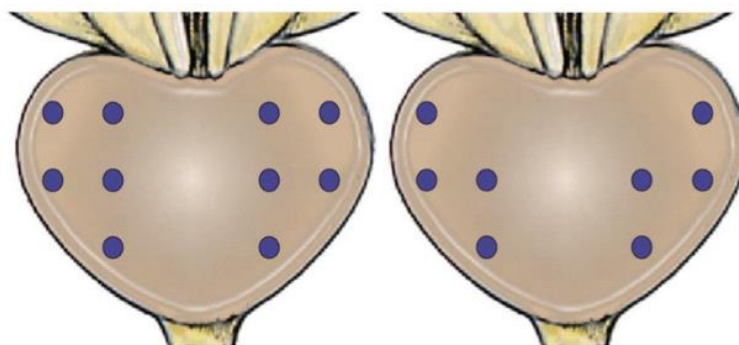


Figura 9. Biopsia de próstata 10 cilindros (izquierda) y 8 cilindros (derecha) según Presti (156)

V. Esquemas de biopsia de 12 cilindros

En 2004, Singh et al. propusieron un esquema de biopsia de 12 cilindros, añadiéndole a la biopsia sextante 3 cilindros más a nivel periférico de cada lóbulo. Con dicho esquema, los autores objetivaron un 24% de tumores diagnosticados únicamente en las muestras laterales.

Gore et al. en 2001 compararon los esquemas de 10 y 12 cilindros sin encontrar diferencias entre ellos, aunque sí las hallaron con respecto al esquema de 6 cilindros (168).

Scattoni et al. en 2007, compararon dos esquemas de 12 y 18 cilindros, sin observar diferencias en la tasa de detección (169).

Estos datos coinciden con los resultados de un amplio metaanálisis realizado por Eichler et al. un año antes, donde se analizaron 87 estudios con un total de 20.698 pacientes, en el que no se evidenciaron ventajas en la obtención de más de 12 cilindros (170).

En 2014, Pacheco Bru JJ. desarrolló su tesis doctoral para la Universidad Miguel Hernández de Alicante realizando la primera comparación a nivel nacional de dos esquemas de biopsias extendidas para primeras biopsias, con 8 y 12 cilindros, llegando a la conclusión de que el esquema de 12 cilindros incrementaba la detección de cáncer de próstata un 9,7% (27).

Las actuales guías europeas también aconsejan esquemas de 10-12 cilindros para las primeras biopsias (*Ver apartado 2.8.4.6*).

2.8.4.4 Biopsia de saturación

Borboroglu et al. en el año 2000, introdujeron la idea de realizar una biopsia más extensa tras una primera biopsia negativa (171). Stewart et al. (172) acuñaron el término de “biopsia de saturación” un año más tarde. Ambos autores realizaron trabajos casi paralelos en pacientes con biopsias sextantes previas negativas a los que les realizaron segundas biopsias extendidas de hasta 45 cilindros (entre 14 y 45 cilindros, según el tamaño prostático). Observaron que no existía más ventaja diagnóstica al realizar biopsias con más de 20 cilindros, incluso había mayor riesgo

de complicaciones (hematuria, retención de orina, dolor...) pero sí diagnosticaban tumores que no se habían diagnosticado con la primera biopsia sextante. Desde entonces, se ha considerado clásicamente biopsias de saturación aquellas que contienen en sus esquemas la toma de 20 cilindros o más. Y, como fue en sus inicios, siguen correspondiendo sobre todo a esquemas de rebiopsias.

De la Taille et al. en el año 2003 comunicaron su técnica de biopsia de 21 cilindros mediante anestesia local transrectal. Primero tomaban las muestras de la biopsia sextante clásica, luego 3 cilindros de la zona más lateral (modificación de Stamey), 3 más de la zona transicional y, finalmente, 3 de la región media de la periférica (Figura 10). Así comprobaron que la rentabilidad diagnóstica iba subiendo de 22,7% que presentaba la biopsia sextante clásica, a 28,3% con los 12 cilindros (sextante junto a laterales ($p < 0,0001$)), 30,7% con los 18 cilindros (sextante más laterales más zona transicional ($p = 0,023$)) y 31,3% con los 21 cilindros ($p < 0,0001$). Resaltaron que las tres tomas últimas de la zona medial periférica no incrementaron de forma significativa ($p = 0,48$) el rendimiento de la biopsia (173).

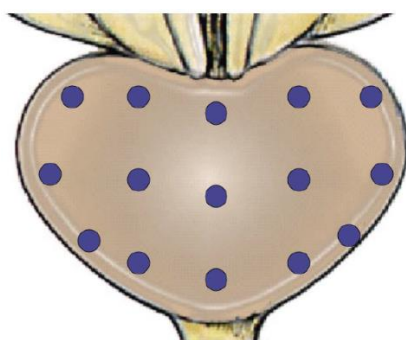


Figura 10. Biopsia de próstata 21 cilindros según De la Taille (156)

Guichard et al. (174) publicaron en 2007 un trabajo muy extenso sobre la aplicación de un esquema de biopsia de saturación (21 cilindros) en primera biopsia. Valoraron la rentabilidad diagnóstica de cuatro esquemas diferentes (6, 12, 18 y 21 cilindros) en 1000 pacientes, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la tasa de detección de cáncer al aumentar el número de cilindros de 12 a 18 o 21. Por tanto, recomendaron en las primeras biopsias la obtención de 12 cilindros y solo mantener biopsia sextante en pacientes con tacto rectal

sospechoso y PSA superior a 20 ng/ml. Zhengming et al. llegan a la misma conclusión y presentan las mismas recomendaciones en su trabajo publicado en 2019 (175).

2.8.4.5 Biopsia de próstata en función de la esperanza de vida y el volumen de próstata

En 1998, Vashi et al. (176) fueron los primeros en proponer un ajuste del número de cilindros según la edad y el volumen prostático del paciente. Se basaron en los trabajos de Bostwick et al. (177) que afirmaban que un tumor de 5 cc presenta un riesgo del 10% de desarrollar metástasis, mientras que uno de 20 cc asciende el riesgo al 87%. Los autores recomendaban ajustar el número de cilindros también a la esperanza de vida del paciente. Así, cuanto más joven sea un paciente, mayor número de cilindros deberán ser extraídos con el fin de aumentar la probabilidad de detectar tumor, aunque éste sea de pequeño volumen, mientras que en pacientes mayores se tomarían menos cilindros ya que solo será rentable detectar los tumores de mayor tamaño.

Djavan et al. propusieron un modelo muy similar al actual Nomograma de Viena (Tabla 3), basándose en los resultados del “*European Prostate Cancer Detection Study*” (EPCDS) y de un modelo virtual de biopsia tridimensional obtenido a partir de muestras de prostatectomía radical, para calcular el número óptimo de cilindros según la edad y el volumen prostático en pacientes con niveles de PSA entre 2 y 10 ng/ml (178,179).

Tabla 3. Nomograma de Viena (180)

Tamaño próstata (ml)	Edad (Años)			
	<50	51-60	61-70	>70
0-30	8	8	8	6
31-40	12	10	8	6
41-50	14	12	10	8
51-60	16	14	12	10
61-70	18	16	14	12
>70	18	18	16	14

Damiano et al. en 2003 comunicaron sus resultados según las biopsias realizadas a 165 pacientes con la técnica de biopsia extendida de 14 cilindros. Compararon los esquemas de 6, 8 y 14 cilindros y lo relacionaron según el tamaño prostático. Para el esquema de biopsia de 14 cilindros, a la biopsia sextante clásica, le sumaban 2 cilindros laterales, 2 centrales y 4 en la transicional (Figura 11). De este modo observaron que existía un 10% de diferencia en cuanto a rentabilidad diagnóstica para próstatas con volúmenes inferiores a 50 cc, al aumentar la toma de 6 a 8 cilindros (de 30,9 a 39,8%). Sin embargo, no se detectaban diferencias en próstatas mayores de 50 cc. Comparando los esquemas de 8 y 14 cilindros, en las próstatas inferiores de 50 cc, apenas había diferencias, siendo algo mayores en próstatas de más de 50 cc (30,8 frente a 36,5%) (181).

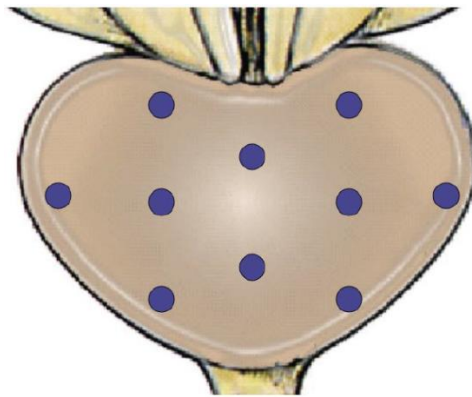


Figura 11. Biopsia de próstata 14 cilindros según Damiano (156)

Scattoni et al. publicaron en 2010 y 2011 (182,183) un análisis sobre combinaciones de esquemas de biopsias con el fin de detectar cuál era el esquema más eficiente en cuanto a detectar hasta el 95% de los tumores y con el menor número de biopsias posibles. Inferieron una tasa de detección del 100% para un esquema de biopsia de 24 cilindros. Llegaron a la conclusión de que la mejor combinación oscilaba entre 10 y 16 cilindros en función de diversas características clínicas del paciente, como tacto rectal, nivel de PSA, volumen prostático y edad del paciente. Así recomendaron:

- Esquemas de 10 cilindros en pacientes con tacto rectal patológico.
- Esquemas de 14 cilindros en pacientes con tacto rectal normal y próstata con más 60 cc o menos de 60 cc pero pacientes mayores de 65 años.

- Esquemas de 16 cilindros en pacientes con tacto rectal normal, próstata con menos de 60 cc y pacientes menores de 65 años.

2.8.4.6 Esquema óptimo de biopsia de próstata

La evolución del papel de la biopsia de próstata en los últimos años ha pasado de ser considerada solo una herramienta diagnóstica para el cáncer de próstata, la cual sigue siéndolo por excelencia en nuestros días, a ser también un dato sustancial para la decisión clínica de muchos pacientes. Dichas biopsias deben cumplir unos criterios de normalización y optimización para que se garantice la obtención adecuada de las muestras y su valor diagnóstico (27,184). Dichas características son las siguientes:

- Alta sensibilidad para detectar los tumores clínicamente significantes sin aumentar la tasa de detección de los cánceres de próstata insignificantes.
- Alto valor predictivo negativo, para conferir seguridad a la prueba con una baja tasa de rebiopsias positivas tras una primera biopsia negativa.
- Buena tolerancia con pocos y leves efectos secundarios.
- Adecuada concordancia entre los resultados de la biopsia y el análisis anatomopatológico de la pieza.

Previa a la realización de la biopsia se debe prescribir antibioterapia profiláctica y para su realización, inyectar anestésicos locales a nivel de la periferia prostática (grado de recomendación 1b en las guías europeas) (185,186).

En cuanto al enema de limpieza previo a la realización de la biopsia transrectal, no existe claro consenso en la literatura. Según las guías europeas, está recomendado pautar algún tipo de preparación del recto para evitar las complicaciones infecciosas severas. Un reciente metaanálisis donde se incluyen 11 ensayos clínicos, concluye que el riesgo relativo de fiebre, sepsis y sangrado transrectal es menor cuando la biopsia se realiza por vía transperineal (187). Por ello, parece ser aconsejable el uso de enema de limpieza además de la profilaxis antibiótica para la biopsia por vía transrectal (188).

En caso de localizar imágenes típicas de nódulos hipoecogénicos que resulten sospechosos, se debe realizar igualmente la biopsia sistemática e incluir la biopsia adicional de las áreas sospechosas (146,147).

Según las actuales guías europeas, en las primeras biopsias los cilindros deben ser tomados de las zonas más posteriores y laterales de la periferia de la glándula. Estos deben ser en número total de 10-12 cilindros (8). Un número más elevado aumenta el riesgo de los efectos secundarios sin incrementar la rentabilidad diagnóstica (170). También habrá de obtenerse cilindros adicionales a partir de las áreas sospechosas según TR o ECOTR (146). La biopsia de la zona transicional puede mejorar el rendimiento diagnóstico, sobre todo en las biopsias de repetición (189). En pacientes con TR anormal y/o PSA igual o superior a 20 ng/dl, el esquema de 6 biopsias (biopsia sextante) en las zonas más laterales puede ser suficiente, ya que se considera que habrá mayor volumen tumoral para ser detectado (175). En este caso, la zona transicional no añade rentabilidad (174). Aun así, las biopsias por sextantes ya no se consideran adecuadas de manera generalizada y solo se aceptarán en pacientes seleccionados según edad y volumen prostático (180).

Los cilindros de las distintas áreas deberán ser enviados al laboratorio de anatomía patológica en viales independientes y correctamente rotulados. No existe consenso sobre el número máximo de cilindros por vial, siendo recomendable no incluir más de dos cilindros por vial para así evitar deterioro de las muestras y facilitar su procesamiento (184,190).

Antes del procesamiento, ha de anotarse el número de cilindros por vial y la longitud de cada uno de ellos. Existe una correlación significativa entre la longitud del tejido de biopsia de próstata en el portaobjeto histológico y la tasa de detección de cáncer de próstata (191). Para optimizar la detección de lesiones pequeñas, los bloques de parafina deben cortarse en tres niveles. También puede resultar útil preparar cortes de tejido intermedio por si fuera necesario una inmunotinción adicional.

2.8.4.7 Biopsia de próstata y Resonancia Magnética multiparamétrica (RMNmp)

La RMNmp se introdujo a finales de los años 80 como una técnica de imagen que aumenta la precisión diagnóstica para la estadificación local del cáncer de próstata, pudiendo identificar la extensión extracapsular, la invasión de vesículas seminales y la enfermedad ganglionar. Por ello, se indica sobre todo en el grupo de riesgo alto e intermedio con el fin de poder seleccionar a los posibles pacientes candidatos a cirugía (192).

Aunque recientemente, la evidencia está apoyando la asociación de la RMNmp a las biopsias con el fin de dirigir mejor la punción hacia áreas sospechosas, mejorando con ello la sensibilidad y especificidad de la biopsia prostática sistemática, aún sigue siendo una indicación en desarrollo que no está disponible de manera generalizada en todos los centros, ni tiene una recomendación concreta en programas de diagnóstico inicial del cáncer de próstata.

Son múltiples los estudios y ensayos clínicos que analizan su efectividad para su incorporación en algoritmos diagnósticos en cáncer de próstata (193–196). El objetivo principal es mejorar la detección de cánceres de próstata significantes, disminuir el diagnóstico de los cánceres de próstata indolentes e intentar reducir el número de biopsias innecesarias en cada uno de los pacientes.

En marzo de 2020, Ahdoot et al. publicaron en el *New England Journal of Medicine* un estudio en 2103 pacientes con PSA elevado (con o sin biopsia previa negativa) y lesiones sospechosas en la RMNmp, con el fin de evaluar el beneficio de la asociación de las biopsias sistemáticas eco-guiadas a las dirigidas a zonas sospechosas detectadas en la RMNmp. Todos los pacientes se sometieron a ambos tipos de biopsias. Las biopsias dirigidas presentaron mayor tasa de diagnóstico de cánceres de próstata significantes (grado ISUP 3-5) y menor de insignificantes (ISUP 1-2) con respecto a las biopsias sistemáticas. Sin embargo, si solo se hubieran realizado las biopsias dirigidas, sin combinarlas con las sistemáticas, se habría diagnosticado un 8,8% menos de cánceres de próstata significantes. La combinación de las biopsias fue la estrategia que más cánceres de próstata diagnosticó y la que mejor se correlacionó con el grado de ISUP en la pieza quirúrgica (197).

En las actuales guías europeas se sigue indicando, con alto nivel de recomendación, la no realización de RMN previa a la primera biopsia (108). Varios artículos de los últimos años, entre ellos un metaanálisis publicado en 2020, afirman que aún falta evidencia para utilizar la RMNmp como prueba de cribado sustitutiva de la biopsia, ya que el obtener una RMNmp sin lesiones sospechosas no descarta con seguridad que no exista un cáncer de próstata agresivo que se pudiera diagnosticar con la toma de muestras con la biopsia (193,195,198).

Las guías europeas sí contemplan de manera más extendida la indicación de RMNmp en pacientes que mantienen alta sospecha de cáncer de próstata por PSA persistentemente elevado y varias biopsias previas negativas (nivel de evidencia 1a) (108).

2.8.4.8 Cuantificación tumoral y estadio en la Biopsia

Al igual que para muchos otros tipos de cánceres, la proporción de tumor en la biopsia o volumen tumoral en la pieza están reconocidos como factores pronósticos en el cáncer de próstata. El principal problema de cuantificación tumoral en la biopsia de próstata es la dificultad en su medición (199). Esto puede deberse a varios factores, como pueden ser la irregularidad en las formas del tumor, la tendencia a la multifocalidad o la fragmentación de los cilindros, entre otros (200).

La cuantificación tumoral evaluada por el número de cilindros y el porcentaje de tumor detectado en la biopsia de próstata, así como por la longitud lineal de cáncer en la misma, es un factor predictor del estadio patológico en las piezas de prostatectomía radical y de la evolución postoperatoria (201,202). Los actuales protocolos de vigilancia activa incluyen dicho factor como uno de los criterios para la inclusión o no de los pacientes (14). Por ello, es necesario que el informe anatomopatológico de la biopsia aporte información acerca del número de cilindros afectados para carcinoma y el grado de afectación de los mismos.

Para dicho grado de afectación detectado en la biopsia, hasta el momento no se ha logrado identificar un sistema morfométrico, ya sea milímetros de tumor lineales o porcentaje de tumor detectado, que se considere superior a la hora de correlacionarse con los datos postquirúrgicos (202).

El método de medición lineal en milímetros de la cantidad de tumor en la biopsia sigue siendo actualmente objeto a consenso. Dicha medición suele realizarse con un micrómetro ocular o conociendo el diámetro del campo con varios aumentos. El problema principal por el que no se establece el consenso, es el modo de medir la extensión lineal entre dos focos discontinuos de tumor. Dicho hallazgo anatomopatológico está presente hasta en el 30% de las biopsias de próstata con diagnóstico de cáncer (14).

Existen dos métodos principales para la medición de tumor entre dos focos discontinuos (199). Un método consiste en medir de manera individual la extensión lineal exacta de cada foco de carcinoma en milímetros y posteriormente sumar la longitud lineal total de todos los focos (método A). El otro método mide la longitud total de cilindro que abarca todos los focos de adenocarcinoma en el mismo cilindro, incluyendo los focos de tejido prostático benigno que exista entre ellos (método B). Estos dos métodos se pueden observar en la Figura 12, correspondiente a una muestra de un cilindro extraído de nuestra serie.

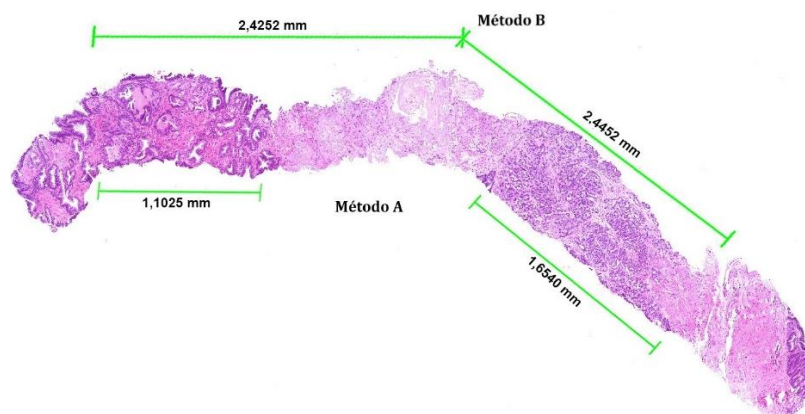


Figura 12. Métodos de medición lineal de tumor en la biopsia (muestra de cilindro de nuestra serie)

Numerosos artículos parecen concluir que, en caso de encontrar dos focos tumorales discontinuos en un mismo cilindro, se debe medir la distancia entre la primera y la última glándula tumoral, incluyendo la zona de aspecto benigno que haya en medio, ya que en muchos casos correspondería al mismo foco tumoral. Una vez analizada la pieza de prostatectomía radical y en el 90% de los casos dicho tejido benigno suele medir menos de 5 mm (14). De este modo, parece estimarse mejor el volumen tumoral y el estadio final en la pieza quirúrgica (200,203,204). Un artículo publicado en abril de 2020 en la *“International Journal of clinical and experimental*

pathology" que compara ambos métodos, considera que el método de medición global de todos los focos de adenocarcinoma, incluyendo el tejido prostático benigno que hubiera entre ellos, sobredimensiona el volumen tumoral final de la pieza quirúrgica, concluyendo en su trabajo que presenta mejor correlación con la pieza de prostatectomía radical la suma de mediciones, en milímetros, de cada foco de adenocarcinoma de forma independiente y sin incluir el tejido benigno (199). No obstante, según una amplia revisión sistemática publicada en enero de 2021, parece que el método de medición lineal global se correlaciona mejor que el de medición individual (sin incluir el tejido benigno entre focos) con la bilateralidad del tumor y la posible afectación de márgenes quirúrgicos en la pieza. Sin embargo, para los casos con focos tumorales muy pequeños o un volumen de cáncer muy extenso, no se observaron diferencias significativas entre estos dos métodos de medición (14).

La detección de afectación de la grasa periprostática en los cilindros de la biopsia permite realizar el diagnóstico de confirmación de estadio de extensión tumoral T3 y así debe registrarse (44,205).

2.8.4.9 Proporción tumoral en la biopsia y tumor clínicamente insignificante

A nivel clínico, es difícil distinguir entre los tumores clínicamente insignificantes y los que no lo son. Son varios los estudios que han demostrado la significación clínica de la pieza tras el análisis anatomopatológico para tumores clasificados clínicamente como cT1c (206,207).

En 1994, Epstein et al. fueron los primeros en definir este concepto, concluyendo en su artículo "*Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1A and T1B) and on needle biopsy (stage T1C)*" publicado en la revista "*The Journal of Urology*" que los resultados de la biopsia, junto a los niveles de PSA, son útiles para predecir un tumor insignificante, considerado como aquel tumor que represente menos del 5% o menos de 0,5 ml del total de la pieza de prostatectomía radical. Estudiando el grupo de cáncer de próstata en estadio cT1c, observaron que se trataba de un grupo heterogéneo, donde el 84% presentaba tumores clínicamente significativos en la pieza y tan solo el 16% eran considerados insignificantes. Así se

establecieron por primera vez en 1994 los criterios clínicos para definir un tumor insignificante: Gleason menor o igual a 6, PSA menor o igual a 10, estadio clínico T1c, menos de 3 cilindros afectados de tumor de los 6 de las biopsias (se trataba de biopsias sextantes) y presencia de menos del 50% de afectación de cada uno de ellos (208).

A partir de ahí, se empezó a prestar especial atención a la información de la biopsia en cuanto al número de cilindros y el porcentaje de afectación de los mismos, para el diseño de modelos predictivos de cáncer de próstata localizado y de aquellos clínicamente insignificantes (17,209). Los criterios de Epstein fueron validados para Europa en 2007, recomendándose precaución a la hora de tomar decisiones de tratamiento basándose únicamente en ellos, ya que podían infraestimar hasta en un 24% la verdadera relevancia del cáncer de próstata en los pacientes europeos (210).

No obstante, las guías europeas mantienen los mismos criterios para cáncer de próstata insignificante en la actualidad, recogiendo que cuando solo están invadidos dos o menos cilindros y el porcentaje de invasión en un cilindro es limitado (< 50% de su extensión) hay más probabilidades de encontrar un cáncer de próstata insignificante, siendo esta probabilidad aún mayor cuando la lesión corresponde a un grado de Gleason bajo (Gleason \leq 6) (50).

Noguchi et al. apoyan esta afirmación, refiriendo que una extensión de tumor en la biopsia menor de 3 mm junto a un grado de Gleason 6 se relacionan con frecuencia con un cáncer de próstata insignificante (211).

Con la asociación de los factores desarrollados anteriormente, se establecen los criterios actuales para definir los pacientes candidatos a vigilancia activa, según la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (19,212):

- Estadio clínico T1-T2a
- PSA < 10 ng/ml
- PSAD < 0,15 ng/ml/cc
- ISUP 1
- Menos de 3 cilindros afectados y ninguno con más del 50% de afectación.
- Casos seleccionados de pacientes con Gleason 7(3+4), o grupo 2 de la ISUP, siempre que el patrón de Gleason 4 sea < 10%.

- Esperanza de vida > 10 años.

Tras analizar lo publicado al respecto, cabe destacar el intervalo tan amplio que se describe en cuanto a la correlación entre el número de tumores potencialmente insignificantes en la biopsia y los objetivados en la pieza quirúrgica, pudiendo estar entre un 16% y un 84% (206,208). A favor de las conclusiones derivadas de esta variabilidad, muchas series consideran el valor predictivo de un solo foco de carcinoma de próstata bien diferenciado en la biopsia, limitado para predecir lo mismo en la pieza de prostatectomía radical (50,213,214). Algunos autores, en cambio, atribuyen esta variabilidad, que hace que el valor predictivo de un solo cilindro en la biopsia sea limitado, a la elevada tasa de multifocalidad de los tumores prostáticos (206,215).

2.8.5 Grado de Gleason

El grado de Gleason es el sistema de gradación histológica más aceptado a nivel mundial para el cáncer de próstata. El diagrama más popularizado hasta nuestros días fue definido por Donald Gleason, anatomopatólogo en *Minneapolis Veterans Administration Hospital*, en 1992 (216).

Se trata de un sumatorio de dos cifras correspondientes a los dos patrones de crecimiento de las células tumorales más frecuentes hallados en las muestras de biopsias por punción o piezas quirúrgicas tras su evaluación al microscopio con un aumento inicialmente bajo (x4 o x10) pudiendo posteriormente proceder a usar más aumento (x20 o x 40) para verificarlo (217). La escala de puntuación para el patrón histológico va de 1 a 5, siendo el 1 el patrón más similar a la normalidad y 5 el más anaplásico. Los patrones histológicos más frecuentemente encontrados son el 3 y el 4, con una frecuencia relativa en torno al 60%, según la Asociación Internacional de Patología Urológica o *International Society of Urological Pathology* (ISUP). La puntuación combinada de Gleason oscila entre 2(1+1) (tumor mejor diferenciado) y 10(5+5) (tumor peor diferenciado) (Figura 13).

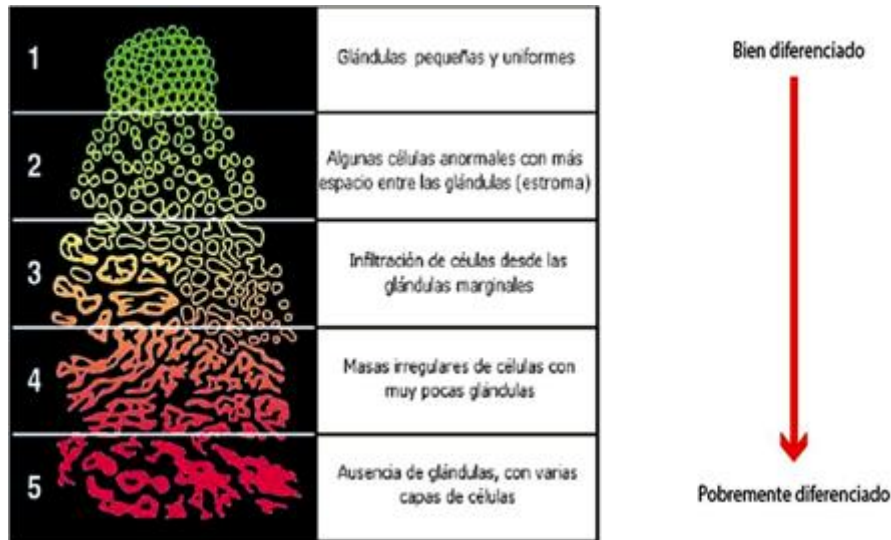


Figura 13. Diagrama inicial de Gleason2

Dicha gradación ha sufrido múltiples modificaciones y actualizaciones hasta nuestros días. Una de las más relevantes fue en el año 2000, cuando se acordó que las puntuaciones combinadas de Gleason del 2 al 4 no debían informarse como tales en los resultados de las biopsias de próstata. El motivo era que dichas puntuaciones podían inducir a pensar erróneamente a los médicos que el paciente tiene un tumor indolente cuando realmente no es así. Se comprobó que dicha gradación se correlacionaba mal con las piezas de prostatectomía radical. En consecuencia, la mayoría de las lesiones que parecen ser de grado muy bajo en la biopsia son diagnosticadas actualmente por los patólogos como puntuación de Gleason 6(3+3) (218).

En 2005, en la reunión de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) se llevó a cabo el consenso para algunas controversias acerca de la clasificación de Gleason como, por ejemplo, para el grupo de Gleason 6, debido al patrón original clasificado por Gleason como patrón cribiforme de Gleason 3 (219).

Posteriormente, se han realizado múltiples estudios que relacionan ese patrón cribiforme con un pronóstico adverso por lo que en 2014, en una nueva reunión de

² Imagen obtenida de:

http://www.ecancercampus.com/pluginfile.php/771/mod_page/content/3/Grado%20de%20Gleason.jpg

consenso de la ISUP se acordó que todo cáncer con morfología cribiforme o con glomerulaciones debe interpretarse como patrón de Gleason 4 y no patrón 3 (220).

En 2013, el Dr. Jonathan I. Epstein, anatomopatólogo del *Johns Hopkins University* (JHU), propuso una nueva gradación teniendo en cuenta no solo la morfología tumoral sino también el grupo pronóstico para el riesgo de recidiva bioquímica tras la prostatectomía radical. Para ello, analizó a más de 7.800 pacientes intervenidos entre 1982 y 2011 en el JHU. Se llegó a la conclusión de que, a mayor grado de Gleason, tanto en la biopsia como en la pieza quirúrgica, más riesgo de recidiva bioquímica. Los grupos pronósticos establecidos fueron los siguientes: Grupo pronóstico 1 (Gleason 2-6), grupo pronóstico 2 (Gleason 7(3+4)), grupo pronóstico 3 (Gleason 7(4+3)), grupo pronóstico 4 (Gleason 8) y grupo pronóstico 5 (Gleason 9 y 10).

Dicho sistema es el actual sistema de clasificación para el cáncer de próstata que se aprobó por consenso, con la participación de más de 80 expertos en cáncer de próstata, en la conferencia internacional celebrada en Chicago en 2014 y organizada por la ISUP (221). Por ello, este sistema de clasificación se conoce desde entonces como *Grados de la ISUP*, según la ISUP (222) o *Grados de grupos Pronósticos*, según JHU y ha sido aprobado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2016.

En dicha reunión de Chicago también se aprobó un nuevo diagrama esquemático de gradación histológica realizado por el Dr. David Grignon, jefe del Departamento de Patología en la Escuela de Medicina de la Universidad de Indiana, donde se muestra gráficamente los distintos grados de grupos pronósticos anteriormente referidos y, a su vez, actualiza el diagrama original de la escala de Gleason (223) (Figura 14).

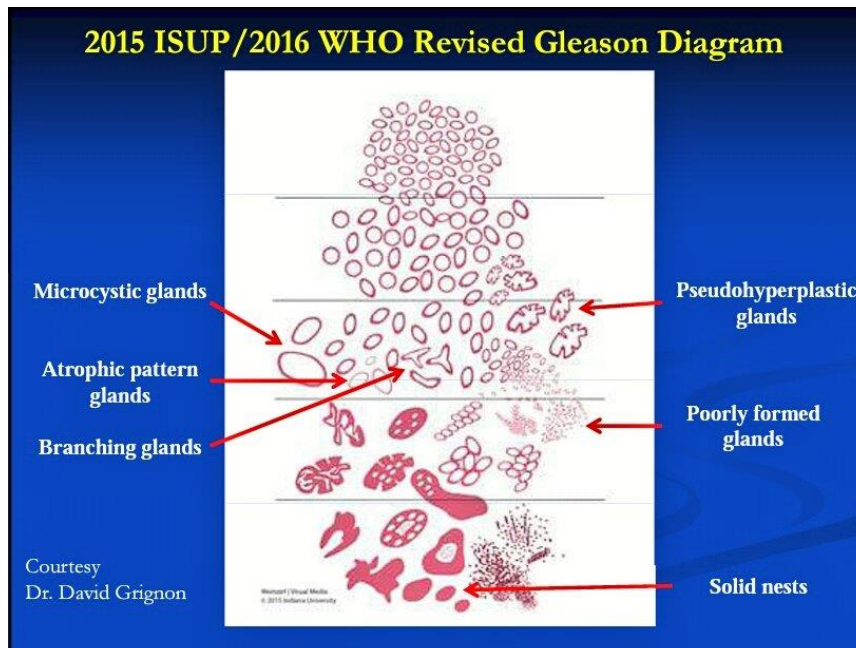


Figura 14. Diagrama esquema de Gleason modificado por Prof. Dr. David Grignon³

Una de las ventajas del nuevo diagrama esquemático de Gleason es que muestra variantes hasta ahora no incluidas para el patrón 3 de Gleason como son el cáncer de próstata pseudohiperplásico y atrófico.

Ya son muchas las publicaciones recientes que relacionan el grado de Gleason con la progresión bioquímica tras la cirugía, con las metástasis a distancia, con la supervivencia post-radioterapia, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global (224–229).

Esta gradación, por tanto, está directamente relacionada con el pronóstico del cáncer por lo que en la biopsia por punción se incluye el patrón histológico con peor diferenciación aunque éste sea poco frecuente, es decir, menos del 5% en la muestra (230).

El nuevo sistema de clasificación también ha sido aprobado por el *College of American Pathologist* (CAP) donde se definió la obligatoriedad de informar los grupos según la clasificación de grados a partir del año 2018 y se incluyó en el Manual de Estadificación del Cáncer por el *American Joint Committee on Cancer*

³ Imagen obtenida de: <https://greglw.com/category/prostate/page/2/>

(AJCC) en su 8ª edición (231). A continuación, se detallan las características según esta nueva clasificación (Tabla 4).

Tabla 4. Características morfológicas de los grados de grupos pronósticos (222)

Grado ISUP	Grado de Gleason	Descripción
1	≤6 (3+3)	Únicamente glándulas individuales y bien diferenciadas
2	7 (3+4)	Predominio de glándulas bien diferenciadas con un componente menor de glándulas pobremente formadas, fusionadas y/o cribriformes
3	7 (4+3)	Predominio de glándulas pobremente formadas, fusionadas y/o cribriformes con un componente menor de glándulas bien formadas ¹
4	8 (4+4)	Únicamente glándulas pobremente formadas, fusionadas y/o cribriformes (patrón combinado 4+4)
	8 (3+5)	Predominio de glándulas bien formadas con un componente menos no glandular ²
	8 (5+3)	Predominio de componente no glandular con un menor componente de glándulas bien formadas ²
5	9-10	Ausencia de formación glandular (o con necrosis) con/sin glándulas pobremente formadas, fusionadas y/o cribriformes ¹

¹ En aquellos casos con > 95% de glándulas pobremente formadas, fusionadas y/o cribriformes o con ausencias de glándulas (o con necrosis) en la biopsia con aguja o en la prostatectomía radical, el componente de < 5% de glándulas bien formadas no cuenta para asignar el grado.

² Las glándulas pobremente formadas, fusionadas y/o cribriformes pueden también ser un componente menor adicional, además del componente no glandular.

2.8.6 Estadificación del cáncer de próstata

Los sistemas de estadificación del cáncer suelen basarse en la clasificación según el grado de extensión de la enfermedad. Esto puede realizarse una vez confirmado el diagnóstico histológicamente.

Existen dos principales motivos por los que se estadifica el cáncer. Por un lado, ayuda a identificar el pronóstico de cada paciente y por otro, a indicar el tratamiento más adecuado en función de la etapa evolutiva de la enfermedad (232).

El primer sistema de estadificación para el cáncer de próstata lo introdujo Whitmore en 1956 y fue modificado por Jewett en 1975 (233).

2.8.6.1 Clasificación TNM

El sistema más utilizado para la estadificación del cáncer de próstata hoy en día es, como para otros muchos tumores, el sistema TNM, el cual fue aceptado por primera vez en 1975 por la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*(231). En 1992, fue modificado por consenso de expertos de la *AJCC* y la *International Union Against Cancer (IUAC)*. Su última actualización ha sido en 2017 (Tabla 5) (234). Este sistema se basa en varias categorías principales:

- **Categoría T:** Extensión del Tumor primario
- **Categoría N:** Extensión del tumor a los ganglios linfáticos (*lymph Nodes*).
- **Categoría M:** Ausencia o presencia de Metástasis a distancia.

Tabla 5. Estadificación TNM para el cáncer de próstata, 2017 (234)

T - Tumor primario	
Tx	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No hay evidencia de cáncer en la próstata
T1	Tumor clínicamente inaparente no palpable por tacto rectal
	T1a El tumor es un hallazgo fortuito en el 5% o menos del tejido reseado
	T1b El tumor es un hallazgo fortuito en más del 5% del tejido reseado
	T1c Tumor identificado por una biopsia de próstata por punción (por ejemplo, por una elevación de PSA)
T2	Tumor limitado a la próstata ¹
	T2a El tumor afecta a la mitad de un lóbulo o menos
	T2b El tumor afecta a más de la mitad de un lóbulo, pero no a los dos lóbulos
	T2c El tumor afecta a los dos lóbulos
T3	El tumor se extiende a través de la cápsula prostática ²

	T3a	Extensión extracapsular (uni o bilateral), incluida la afectación microscópica del cuello de la vejiga
	T3b	El tumor invade una o ambas vesículas seminales
T4		El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores o pared de la pelvis
N – Ganglios linfáticos regionales³		
Nx		No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0		Ausencia de metástasis ganglionares regionales
N1		Metástasis ganglionares regionales
M – Metástasis a distancia⁴		
M0		Ausencia de metástasis a distancia
M1		Metástasis a distancia
	M1a	Ganglios linfáticos no regionales
	M1b	Huesos
	M1c	Otras localizaciones

¹Un tumor hallado en uno o ambos lóbulos mediante una biopsia por punción, no palpable ni visible en las pruebas de imagen, se clasifica como T1c.

² La invasión del vértice de la próstata, o de la cápsula prostática (sin sobrepasarla), es pT2.

³ Las metástasis no mayores de 0,2 cm pueden designarse pN1 mi.

⁴ Cuando exista más de un foco de metástasis, debe utilizarse la categoría más avanzada.

Junto a las tres categorías anteriores, se tienen en cuenta otras dos para clasificar a los tumores en estadios clínicos.

- **PSA:** Niveles de PSA en el momento de realizar el diagnóstico.
- **Gleason/ISUP:** Puntuación de Gleason/grupo pronóstico ISUP en la biopsia de próstata o pieza quirúrgica.

Teniendo en cuenta los cinco puntos anteriores, se puede distinguir la clasificación en dos estadios:

- **Estadio clínico:** La estadificación clínica TNM considera la extensión local de la enfermedad en función de los resultados del examen físico

(tacto rectal), clasificando al tumor en palpable y no palpable, sin tener en cuenta hallazgos en pruebas de imagen. El nivel de PSA y resto de resultados analíticos, puntuación de Gleason o grado ISUP en la biopsia prostática, además de las pruebas de imagen que presenten, nos podrán ayudar a orientar el estadio clínico final pero no participan en la clasificación TNM.

- **Estadio patológico:** Se consigue únicamente tras el estudio directo de los tejidos extirpados en la cirugía. En este estadio solo pueden clasificarse los pacientes sometidos a cirugía de prostatectomía radical, lo que los distingue de los enfermos tratados con radioterapia o vigilancia activa. Esta clasificación es paralela al TNM clínico, excepto para el estadio T1c y los subestadios de T2. Según la actual *UICC (Union for International Cancer Control)* todos los tumores prostáticos órgano-confinados en el análisis histopatológico serán considerados T2 sin tener en cuenta ya los subestadios de T2 (234).

2.8.6.2 Grupos por estadios en cáncer de próstata

Combinando las cinco categorías anteriormente descritas podemos clasificar a los pacientes en 4 etapas clínicas, siendo la etapa I la más temprana o localizada y la etapa IV la más avanzada.

- **Estadio I:** Carcinoma incidental con tacto rectal normal. Suele ser hallazgo fortuito tras el análisis histopatológico de las muestras obtenidas por algún tipo de cirugía programada de próstata, como puede ser la hiperplasia benigna de próstata. Los niveles de PSA y el grado de Gleason son bajos (PSA < 10 ng/ml y Gleason ≤ 6 (grupo ISUP 1)).
- **Estadio II:** Carcinoma dentro de la cápsula prostática, independientemente del nivel de PSA o Gleason.
- **Estadio III:** Carcinoma con extensión extracapsular, pudiendo llegar a afectar a las vesículas seminales. Es independiente del nivel de PSA

o Gleason. No se objetiva afectación de los ganglios regionales (N0) ni a distancia (M0).

- **Estadio IV:** Carcinoma con afectación de los ganglios regionales (N1) o con metástasis a distancia (M1), independientemente del nivel de PSA o Gleason.

2.8.6.3 Grupos pronósticos de riesgo pre-tratamiento

Aparte de clasificar a los pacientes según estadio clínico, es necesario hacerlo teniendo en cuenta factores pronósticos y predictivos de supervivencia, curación o progresión (*ver apartado 2.10*), a fin de seleccionar el tratamiento más indicado en cada fase y predecir el éxito del mismo.

I. Grupos de riesgo según D'Amico

Con la finalidad de estratificar el riesgo de progresión del cáncer de próstata previo a recibir un determinado tratamiento, en 1998 D'Amico et al. (224,235) fue el primero en clasificar a los pacientes en tres grupos de riesgo para la probabilidad de progresión bioquímica a cinco años, siguiendo un esquema sencillo basado en las tres variables clínicas más conocidas a nivel pronóstico: PSA inicial (ng/dl), Gleason en la biopsia y estadio T clínico. Para ello, estudiaron retrospectivamente a 1.872 pacientes, de los cuales 888 fueron tratados con cirugía, 766 con radioterapia y 218 con braquiterapia más terapia de deprivación androgénica. Tras analizar el tiempo hasta la progresión bioquímica, establecieron los tres grupos siguientes:

- **Bajo riesgo de progresión:**
 - PSA \leq 10 ng/dl
 - Gleason $<$ 7
 - Estadio T1-2a
- **Riesgo intermedio de progresión:**
 - PSA 10-20 ng/dl
 - Gleason = 7
 - Estadio T2b
- **Riesgo alto de progresión:**
 - PSA $>$ 20 ng/dl

- Gleason 8-10
- Estadío \geq T2c

En el 2007, esta clasificación fue validada también en múltiples guías clínicas como la americana (*American Urological Association (AUA)*)(236) y la de la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* (237).

Otros sistemas validados y derivados de la misma son los indicados en las guías europeas (AEU) (108), la canadiense (GUROC)(238) y la de la *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* (239).

II. Grupos de riesgo según la NICE

El Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención del Reino Unido, desarrolló un sistema de clasificación en 2008 con el fin de estratificar a los pacientes al diagnóstico y ayudar a la toma de decisiones terapéuticas (Tabla 6).

Tabla 6. Grupos de riesgo según la NICE (239)

Nivel de riesgo	PSA		Grado Gleason		Estadio T clínico
Bajo riesgo	<10 ng/ml	Y	≤ 6	Y	T1-T2a
Riesgo intermedio	10-20 ng/ml	0	7	0	T2b
Alto riesgo ¹	>20 ng/ml	0	8-10	0	\geq T2c

¹ El cáncer de próstata localizado de alto riesgo también se incluye en la definición de cáncer de próstata localmente avanzado.

III. Grupos de riesgo según las guías Europeas de Urología (EAU)

En 2010, se incluyó en las guías de la Asociación Europea de Urología (EAU) una nueva clasificación, ligeramente diferente a la clasificación de D'Amico, que dividía a los pacientes en tres grupos de riesgo pronósticos para progresión / recurrencia bioquímica tras tratamiento local, según presenten enfermedad localizada o localmente avanzada. En la actualización de las guías en 2017, dicha clasificación ha incluido los grupos de riesgo según ISUP actualizado del 2014 (Tabla 7).

Tabla 7. Grupos de riesgo según la EAU (108)

Localizado			Localmente avanzado
Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo	
PSA < 10 ng/ml	PSA 10-20 ng/ml	PSA > 20 ng/ml	Cualquier nivel de PSA
y Gleason < 7 (grado ISUP 1)	o Gleason 7 (grado ISUP 2/3)	o Gleason > 7 (grado ISUP 4/5)	Cualquier Gleason o grado ISUP
y cT1-2a	o cT2b	o cT2c	C T3-4 o N+

Los tres sistemas de clasificación anteriores presentan limitaciones en la actualidad al plantear grupos de riesgo estándar donde la población que incluyen es muy heterogénea ya que dentro de cada uno de ellos se pueden cumplir uno o los tres factores pronósticos que abarcan. Esto provoca que muchos de los pacientes clasificados en el mismo grupo puedan llegar a ser sobretratados o, en cambio, insuficientemente tratados.

Por ello, algunos grupos de trabajo o entidades han ido adoptando nuevas medidas o métodos de clasificación más completos y exhaustivos con el fin de clasificar de forma más precisa a todo el espectro de pacientes.

IV. Grupos de riesgo según el Grupo Pronóstico de Cambridge (CPG)

La Universidad de Cambridge publicó en febrero de 2018 (240) un nuevo modelo de clasificación de los pacientes al diagnóstico de cáncer de próstata no metastásico en función de su pronóstico. Es el primer modelo validado para la población del Reino Unido y ha resultado tener una precisión superior al 80%. Demostraron su aplicabilidad en tres cohortes internacionales donde se incluían más de 86.000 varones con cáncer de próstata.

El Grupo Pronóstico de Cambridge (CPG) es un sistema que clasifica a los pacientes en cinco grupos, teniendo en cuenta los grados de ISUP con los que distingue los subgrupos del grupo intermedio y los de alto riesgo (Tabla 8). Así, en su última publicación de mayo 2020, donde analizan más de 61.000 varones ingleses con cáncer de próstata estratificados de manera homogénea en los cinco grupos de riesgo, concluyen que dicho sistema nuevo de clasificación revela diferencias en cuanto a la toma de decisiones para el tratamiento entre los grupos 2 y 3 de riesgo

intermedio y los grupos 4 y 5 de alto riesgo que previamente, con el sistema tradicional de clasificación en tres grupos no era posible. Además, estratifica a los pacientes por riesgo de muerte cáncer específica y por otras causas, sobre todo según la edad. A continuación, se puede visualizar en la Figura 15, extraída directamente del artículo original, la distribución de los diferentes grupos de riesgo de acuerdo a los tres grupos del sistema tradicional de la NICE y a los cinco del nuevo sistema de clasificación del grupo de Cambridge (241).

Tabla 8. Grupos de riesgo según el Grupo Pronóstico de Cambridge (CPG)(240)

Grupo pronóstico de Cambridge (CPG)	PSA		Gleason / ISUP		Estadio T clínico
CPG 1	<10 ng/ml	Y	≤ 6 ISUP 1	Y	T1-T2
CPG 2	10-20 ng/ml	0	7 (3+4) ISUP 2	Y	T1-T2
CPG 3	10-20 ng/ml	Y	7 (3+4) ISUP 2	Y	T1-T2
	10-20 ng/ml	0	7 (4+3) ISUP 3	Y	T1-T2
CPG 4	> 20 ng/ml	0	8 ISUP 4	0	T3
CPG 5	> 20 ng/ml	0	9-10 ISUP 5	0	T4

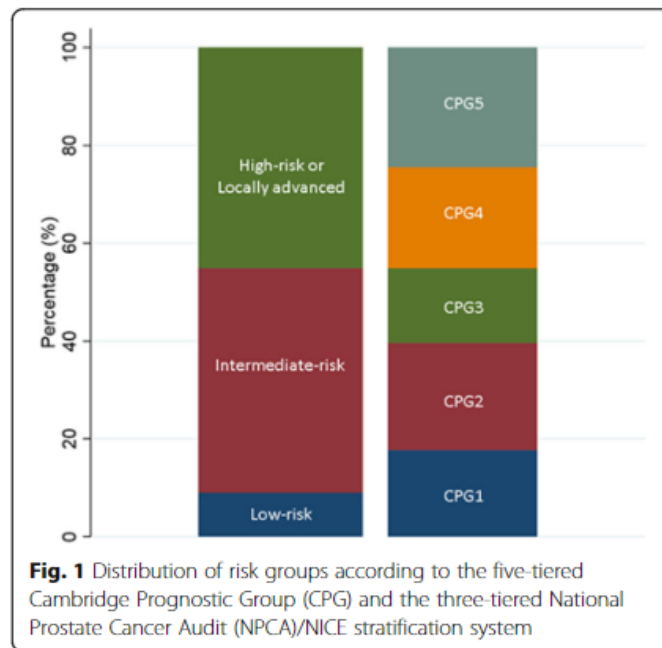


Figura 15. Distribución de grupos de riesgo según NICE y según CPG⁴ (241)

Con dicho sistema de clasificación, el grupo de Cambridge calcula que aproximadamente unos 8.000 pacientes al año en el Reino Unido no tendrán que someterse a tratamiento radical (ya sea cirugía o radioterapia). Actualmente, tienen investigaciones en curso para replantear los programas de detección precoz, así como incluir las pruebas de imagen en la estadificación.

V. Grupos de riesgo según la Red Nacional Integral sobre el Cáncer (NCCN)

En la última actualización de 2019, la NCCN planteó clasificar a los pacientes también en cinco grupos pronósticos, siendo los tres centrales similares a los de la EAU (bajo, intermedio y alto riesgo). La nueva clasificación se realizará según los niveles iniciales al diagnóstico de PSA, grado de ISUP y estadio del tumor, pero incluyendo dos factores nuevos, el tamaño prostático (densidad de PSA) y los hallazgos anatomopatológicos de la biopsia que ayudarán a clasificar a los pacientes de una manera más minuciosa. Además, la NCCN, al igual que el grupo de Cambridge, y a diferencia de la EAU, tiene en cuenta el número de factores de riesgo. Finalmente, mientras más bajo sea el grupo de riesgo, menor probabilidad de diseminación local

⁴ Imagen obtenida de: chrome-extension://dagcmkpagjlhakfdhnbomgmjdpkdklff/enhanced-reader.html?pdf=https%3A%2F%2Fbrxt.mendeley.com%2Fdocument%2Fcontent%2F5465bfef-a516-30d8-899f-62e51ee0cad8

y a distancia tendrá el cáncer y, por tanto, mayor probabilidad de curación tras tratamiento local.

Según la actual guía de la NCCN (19), los grupos pronósticos son:

- **Muy bajo riesgo.** Debe cumplir lo siguiente:
 - Carcinoma incidental detectado tras biopsia de próstata con aguja, con tacto rectal normal (cT1c).
 - Grado ISUP 1.
 - PSA < 10 ng/ml.
 - ≤ 2 cilindros afectados en la biopsia y ninguno con > 50% de su longitud
 - Densidad de PSA (PSAD) < 0,15 ng/ml/g
- **Bajo riesgo.** Debe cumplir lo siguiente:
 - Estadio T1 o T2a
 - Grado ISUP 1.
 - PSA < 10 ng/ml.
- **Riesgo intermedio.** Debe cumplir 1 o más de los siguientes:
 - Estadio T2b o T2c
 - Grado ISUP 2 o 3
 - PSA 10-20 ng/ml

En las últimas guías europeas se aconseja, con grado de recomendación fuerte, la adopción del actual sistema de clasificación ISUP 2014 que defiende la división de los cánceres con grado de Gleason 7 en dos subgrupos: ISUP 2 (cuando el patrón primario de Gleason es el 3) y en ISUP 3 (cuando el patrón primario de Gleason es el 4), debido a las diferencias pronósticas que presentan (222). Sin embargo, aún no se ha actualizado su sistema de clasificación para distinguir ambos grupos.

Teniendo en cuenta dichas diferencias, la NCCN sí consigue dividir de una manera más precisa este grupo heterogéneo de pacientes en dos subcategorías dentro del grupo de riesgo intermedio:

- **Grupo de riesgo intermedio favorable:** Debe cumplir todas las siguientes condiciones:

- 1 factor de riesgo intermedio
- Grado ISUP 1 o 2
- < 50% de los cilindros de la biopsia afectados de cáncer
- **Grupo de riesgo intermedio desfavorable:** Debe cumplir una o más de las siguientes condiciones:
 - 2 o más factores de riesgo intermedio
 - Grado ISUP 3
 - \geq 50% de los cilindros de la biopsia afectados de cáncer
- **Alto riesgo:** Debe cumplir uno de los siguientes:
 - Estadio T3a
 - Grado ISUP 4 o 5
 - PSA > 20 ng/ml
- **Muy alto riesgo:** Debe cumplir uno de los siguientes:
 - Estadio T3b o T4
 - Patrón principal 5 para el grado histológico de Gleason
 - > 4 cilindros afectados con Gleason 8-10 (Grado ISUP 4 o 5)

VI. Grupos de riesgo según UCSF-CAPRA

Un grupo de la Universidad de California, San Francisco, dirigido por el Dr. Matthew R. Cooperberg, desarrolló en 2005 un modelo predictivo de recurrencia bioquímica tras prostatectomía radical a partir del análisis de una cohorte de pacientes procedente de la base de datos norteamericana *CaPSURE* (*Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor*), iniciada en 1992 y que contiene los datos de seguimiento de más de 14.000 pacientes varones diagnosticados de cáncer de próstata en diferentes estadios de la enfermedad (242). Dicha puntuación, conocida como UCSF-CAPRA (*Cancer of the Prostate Risk Assessment*), tiene en cuenta cinco variables al diagnóstico del cáncer de próstata, como son la edad del paciente, el nivel de PSA, la puntuación de Gleason en la biopsia, el estadio T clínico de la clasificación TNM y el porcentaje de cilindros afectados en la biopsia. Esta es una de las pocas guías con trascendencia internacional, junto a la de la NCCN, que incluye el porcentaje de cilindros afectados entre sus parámetros principales.

La puntuación UCSF-CAPRA se desarrolló inicialmente para predecir el riesgo de recurrencia bioquímica tras prostatectomía radical analizando 1.439 varones norteamericanos sometidos a cirugía entre 1992 y 2001. En los últimos años se han publicado múltiples artículos de diferentes países como China, Japón o Australia, entre otros, que confirmaban su validez externa (15,18,243). Uno de los artículos con la cohorte más amplia es el publicado por un grupo de Alemania que utiliza una cohorte europea de más de 14.000 varones sometidos a prostatectomía radical, llegando igualmente a la conclusión de que se trata de un adecuado modelo predictivo para la progresión bioquímica en la población europea (244).

Sumando el valor asignado para cada variable, la puntuación final podrá oscilar entre 0 y 10:

- **Edad:**
 - ≥ 50 años: 0 puntos
 - < 50 años: 1 punto
- **PSA al diagnóstico:**
 - < 6 : 0 puntos
 - $\geq 6-10$: 1 punto
 - $\geq 10-20$: 2 puntos
 - $\geq 20-30$: 3 puntos
 - > 30 : 4 puntos
- **Puntuación Gleason** (según presencia o no del patrón 4 o 5):
 - No presencia de patrón 4-5: 0 puntos.
 - Patrón secundario 4-5: 1 punto.
 - Patrón primario 4-5: 2 puntos.
- **Estadio clínico:**
 - T1 o T2: 0 puntos.
 - T3a o mayor: 1 punto.
- **Porcentaje de tumor detectado en la biopsia:**
 - $< 34\%$: 0 puntos.
 - $\geq 34\%$: 1 punto.

Por cada dos puntos de incremento en la puntuación obtenida, el riesgo de recurrencia se duplica. La supervivencia libre de recurrencia bioquímica a los 5 años fue del 85% para puntuaciones 0-1 y del 8% para las 7-10.

Al año siguiente, el mismo grupo publicó una validación multiinstitucional de la puntuación CAPRA (245). Como puede verse en la Figura 16, obtenida del artículo original, pudieron agrupar las puntuaciones en tres grupos según los resultados similares en supervivencia libre de progresión bioquímica:

- **Puntuación CAPRA 0-2:** Bajo riesgo.
- **Puntuación CAPRA 3-5:** Riesgo intermedio.
- **Puntuación CAPRA 6-10:** Alto riesgo.

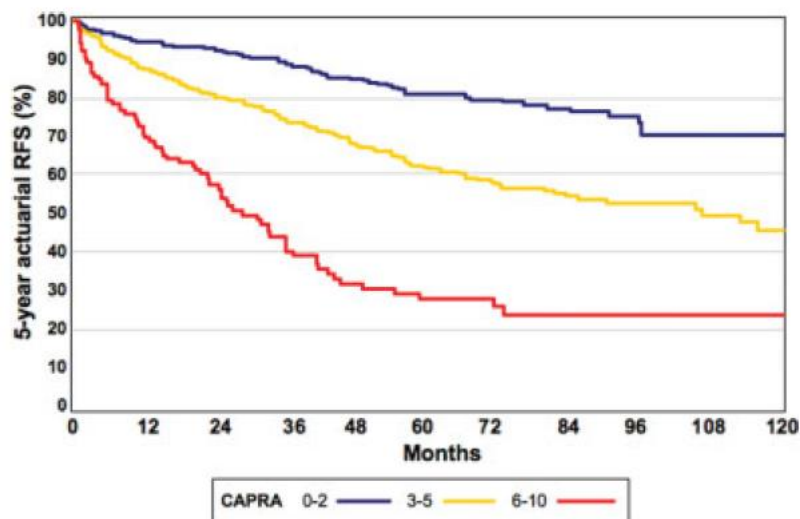


FIGURE 2. These are actuarial survival curves for recurrence-free survival among patients with CAPRA scores categorized by risk level as low (CAPRA 0–2), intermediate (CAPRA 3–5), and high (CAPRA 6–10) risk.

Figura 16. Grupos UCSF-CAPRA según supervivencia libre de progresión bioquímica⁵

La puntuación CAPRA puede ayudar en la toma de decisiones terapéuticas así como a predecir la probabilidad de metástasis y determinar la supervivencia cáncer específica y la global del individuo (246,247).

⁵ Imagen obtenida de: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/cncr.22262?src=getfr>

2.9 Tratamiento del cáncer de próstata en Estadio localizado

La elección de la actitud terapéutica más adecuada para cada paciente con cáncer de próstata en estadio localizado es cada vez más compleja debido a la gran diversidad de opciones que existen, siendo necesario conocerlas en profundidad para poder realizar la indicación correcta. Para ello también es imprescindible el conocimiento exhaustivo de la enfermedad y de los sistemas de clasificación por grupos de riesgo, así como realizar una valoración personalizada de cada paciente con el fin de adaptar el tratamiento a sus características físicas y comorbilidad.

A continuación, se resumen las principales modalidades terapéuticas según las indicaciones de las actuales Guías Europeas para el estadio localizado del cáncer de próstata.

2.9.1 Actitud expectante o *Watchful waiting*

Se trata de realizar un manejo conservador en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata, en su mayoría de muy bajo o bajo riesgo, según las guías de la *NCCN* (ver apartado 2.8.7.3) y con una esperanza de vida menor a 10 años. De esta forma, se evita el sobretratamiento cuando el tratamiento radical no va a ofrecer beneficio en lo que respecta a supervivencia global, supervivencia cáncer específica ni en su calidad de vida (248). Los pacientes son seguidos en consultas con controles clínicos (síntomas, tacto rectal) y analíticos (PSA) e iniciarían un tratamiento con fines paliativos en caso de sospecha de progresión de la enfermedad (249).

2.9.2 Vigilancia activa

La vigilancia activa, a diferencia de la actitud expectante, ofrece inicialmente un manejo conservador, pero incluyendo a los pacientes en protocolos de seguimiento con rebiopsias y pruebas de imagen. Esta opción de tratamiento está tomando mayor importancia y trascendencia en los últimos 10 años, gracias al desarrollo de las nuevas pruebas de imagen (250). Con la vigilancia activa se intenta evitar el sobretratamiento en aquellos pacientes con > 10 años de esperanza de vida que, tras el diagnóstico, cumplan los criterios de muy bajo, bajo riesgo o riesgo intermedio

favorable (pacientes seleccionados) según la *NCCN* (*apartado 2.8.7.3*). Los criterios actuales de selección para vigilancia activa son (212):

- Estadio clínico T1-T2a
- PSA < 10 ng/ml
- PSAD < 0,15 ng/ml/cc
- ISUP 1
- < 3 cilindros afectados y ninguno con > 50% de afectación.
- Casos seleccionados de pacientes con ISUP 2 (Gleason 7(3+4) (con patrón de Gleason 4 < 10%).
- Esperanza de vida > 10 años.

Se excluyen los pacientes con variantes diferentes al adenocarcinoma como son el carcinoma ductal, variante sarcomatoide o tumor de células pequeñas, ya que son consideradas de mal pronóstico y mayor agresividad (212).

No existe un protocolo establecido a nivel mundial para la vigilancia activa. Según el protocolo del estudio PRIAS (*Prostate Cancer Research International Active Surveillance*), uno de los estudios observacionales prospectivos a mayor escala, iniciado en 2007 y con periodo de inclusión aún abierto que incluye hasta el momento más de 8.000 pacientes en vigilancia activa, hay que realizar una medición de PSA cada 3 meses en los primeros 2 años y cada 6 meses posteriormente. Las biopsias se realizarían al año de la inclusión en el programa y posteriormente, en el cuarto, séptimo y décimo año (251,252). Debido a las fluctuaciones del PSA y las complicaciones derivadas de las biopsias de repetición, en muchos casos los pacientes son sacados del protocolo indicándose el tratamiento activo (253). Con el objetivo de evitar las biopsias innecesarias y sus complicaciones, la RMNmp de próstata está adquiriendo un papel importante en los programas de vigilancia activa en los últimos años. Actualmente, se están llevando a cabo diferentes estudios, como el PRECISE (*Prostate Cancer Radiological Estimation of Change in Sequential Evaluation*) para decidir los pacientes candidatos a nueva biopsia para re-estadiaje, según presenten imágenes sospechosas en la resonancia de progresión del tumor. Se trata de un sistema de puntuación del 1 al 5, siendo los pacientes con 4 y 5 los que cumplirían dichos criterios de progresión (254).

Aparte de los criterios comentados, en caso de detectarse progresión tumoral a nivel bioquímico (elevación del nivel de PSA) o histológico (presencia de patrón Gleason 4 o 5, aumento del número de cilindros afectados o más del 50% de su longitud), o bien por deseo expreso de los pacientes, estos serán reclasificados en los grupos correspondientes y se indicará en ese momento el tratamiento activo y con intención curativa (212). El tiempo medio hasta la progresión suele ser de 4 años y medio (255). El estudio PRIAS calcula que el 28% de los pacientes son reclasificados a lo largo de la enfermedad y un 21,1% precisará tratamiento activo (256). El estudio ProtecT aleatorizó a 1.643 pacientes con cáncer de próstata localizado en tres grupos: vigilancia activa (545), prostatectomía radical (553) o radioterapia (545), y concluyó tras 10 años de seguimiento, que la mortalidad cáncer específica fue muy baja (1%), sin observar diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos. Sí observaron que con el tratamiento activo (cirugía o radioterapia) hubo menos incidencia de progresión de la enfermedad y de metástasis, en comparación con el grupo en vigilancia activa. Durante los 10 años de seguimiento, el 50% de los pacientes asignados para vigilancia activa precisaron de tratamiento radical (un 25% en los primeros tres años de la investigación). Al final del estudio, el 44% de los pacientes asignados a monitorización no recibieron tratamiento radical y evitaron los efectos secundarios de los mismos. De esta forma, concluyen que al diagnosticar a los pacientes de cáncer de próstata localizado se debe considerar conjuntamente los efectos de los tratamientos radicales en la calidad de vida (riesgo de incontinencia urinaria y disfunción eréctil, principalmente) y el mayor riesgo de progresión de la enfermedad en caso de elegir la vigilancia activa (257).

2.9.3 Prostatectomía radical

La cirugía ha sido y sigue siendo el tratamiento de elección para el grupo de pacientes con cáncer de próstata localizado con una esperanza de vida > 10 años, independientemente de su clasificación de riesgo (108). Es el tratamiento que ha demostrado ampliamente beneficio en supervivencia global y cáncer específica, al disminuir el riesgo de progresión de la enfermedad a nivel local y a distancia(258). Sin embargo, como cualquier cirugía no está exenta de complicaciones y secuelas

que han hecho que, sobre todo en la última década, se haya cuestionado su indicación inicial para tratar a pacientes clasificados en el grupo de muy bajo o bajo riesgo según la NCCN ya que, por sus características, el manejo conservador de inicio no cambiaría el pronóstico vital del paciente y sí preservaría su calidad de vida.

Según el registro nacional de cáncer de próstata, la prostatectomía radical en el cáncer de próstata localizado es el tratamiento más indicado en España con una frecuencia del 36,9%, seguido de la radioterapia con un 26,2%, de la hormonoterapia con un 19,5%, la braquiterapia con un 11,8% y la vigilancia activa con un 4,6% (13).

El abordaje quirúrgico puede ser abierto, laparoscópico o robótico. En una revisión sistemática y metaanálisis publicado en el 2019, se concluye que la técnica robótica o laparoscópica realizada por cirujanos expertos puede disminuir el tiempo de ingreso y la pérdida sanguínea aunque no se objetivan diferencias entre las diferentes técnicas en cuanto a complicaciones en el postoperatorio, resultados oncológicos ni funcionales (31).

El fin de la cirugía es extirpar la glándula prostática junto a las vesículas seminales en su totalidad con la intención de ser curativa. En casos de tumores de riesgo intermedio o alto riesgo, con elevada probabilidad de afectación ganglionar, se deberá realizar además linfadenectomía pélvica extendida (259). Dado que esta técnica aumenta la comorbilidad de la cirugía, debe indicarse en pacientes bien seleccionados (260). Para ello, se utiliza en la actualidad diferentes nomogramas (*Kattan* (261), *Briganti* (262), *Partin* (263), *Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)* (264), *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* (265), entre otros...) que teniendo en cuenta las variables clínicas clásicas, ayudan a predecir el grado de probabilidad de dicha afectación ganglionar con el mismo nivel de fiabilidad (266). Así, por ejemplo, pacientes con niveles de PSA sérico menor de 20 ng/dl, estadio clínico menor de T2 y Gleason menor o igual a 6 presentan riesgo bajo de metástasis ganglionares (menos del 10%), considerándose de esta manera que no precisan una estadificación N previa a someterse a un tratamiento curativo (267).

En casos dudosos, donde la puntuación del nomograma esté en el límite para indicar la realización de linfadenectomía o no, debe valorarse la técnica del ganglio

centinela. Dicha técnica consiste en inyectar un radiotrazador en la periferia de ambos lóbulos prostáticos 24 horas previas a la cirugía. Así, durante la cirugía, se podrá detectar con una gamma-cámara el tejido linfático que exprese radioactividad y extirparlo para mandar la muestra a análisis de forma intraoperatoria. Si se encuentran células tumorales, se deberá realizar la linfadenectomía pélvica extendida (268).

En los últimos años, la contribución de la RMN multiparamétrica a los nomogramas para una mejor estadificación local y regional según categorías de riesgo ha sido significativa, siendo los grupos de intermedio y alto riesgo los que más se benefician de ello (269,270).

Durante la cirugía, es importante intentar preservar el esfínter urinario externo para la continencia urinaria y las bandeletas neurovasculares para la función eréctil (*ver apartado 2.1.3*), siempre y cuando no se comprometan los resultados oncológicos. Al año de la cirugía, entre un 4% y un 20% de los pacientes presentan algún grado de incontinencia urinaria (271). Los factores que aumentan el riesgo son la edad, el índice de masa corporal (IMC), el volumen prostático o síntomas previos del tracto urinario inferior, entre otros (212).

En cuanto a la disfunción eréctil, se describen tasas del 50-75% con algún grado de afectación (271). Los factores predisponentes son la edad, la función sexual previa, comorbilidades y la técnica quirúrgica con mayor o menor preservación de los nervios erectores. No está recomendada la preservación de bandeletas neurovasculares en pacientes con mayor riesgo de afectación extraprostática (cT2c-cT3, ISUP 4-5 en la biopsia, PSA > 10 ng/ml) (272).

Esta cirugía, realizada por cirujanos experimentados, presenta una baja tasa de complicaciones, siendo menor del 10%. La complicación intraoperatoria más frecuente es la hemorragia y la menos frecuente, la lesión del nervio obturador. Infrecuentes son también las lesiones rectales, pudiéndose cerrar el defecto en el mismo acto, así como las lesiones ureterales, vasculares o nerviosas (7). Dentro de las complicaciones tardías, se encuentran la estenosis de la anastomosis vesico-uretral, la herniación de las heridas quirúrgicas y la incontinencia urinaria o la disfunción eréctil, ya comentadas (212).

2.9.4 Radioterapia

La radioterapia externa es otra de las opciones más frecuentemente indicada a día de hoy como tratamiento en este grupo de pacientes. Consiste en la transmisión de fotones dirigidos a la próstata y los tejidos adyacentes. Gracias a los avances tecnológicos y al desarrollo de las pruebas de imagen, como la Tomografía Computarizada (TAC), se ha conseguido disminuir su toxicidad concentrando las dosis recibidas en los tejidos específicos y calibrándolos según profundidad y volúmenes (conformando imágenes tridimensionales). De esta forma, la próstata, vesículas seminales, adenopatías, etc. recibirán las dosis precisas de radiación, disminuyendo la irradiación de los tejidos circundantes (273).

La dosis mínima aconsejada en la práctica habitual para conseguir un buen control de la enfermedad es de 74 Gy. En pacientes de bajo riesgo puede ser de 70-72 Gy, en riesgo intermedio de 75-76 Gy y en alto riesgo de 78 Gy (274).

Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales (diarrea, molestias abdominales, tenesmo rectal), seguidos de los urinarios (disuria, polaquiuria, urgencia miccional). Otros efectos que suelen mejorar y desaparecer tras el tratamiento son las proctitis y cistitis. Tan solo persisten en el 5-10% de los casos. A largo plazo, pueden provocar hemorragias, tanto a nivel de recto como vesical, que precisarán tratamiento para su control. Al año del tratamiento, hasta el 50% de los pacientes pueden padecer disfunción eréctil secundaria a la lesión de los nervios cavernosos con la radioterapia (275).

En pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio o alto, se ha comprobado que añadir hormonoterapia en adyuvancia durante 6 meses o 24-36 meses, respectivamente, presenta un efecto beneficioso para la supervivencia libre de progresión de la enfermedad (276).

2.9.5 Braquiterapia

Es una de las terapias focales más desarrolladas hasta el momento. Consiste en la implantación de semillas o agujas radioactivas en el interior de la próstata bajo ecografía transrectal. De este modo se consiguen altas dosis de radiación en el

tumor sin apenas efectos sobre el recto o la vejiga. Los pacientes candidatos no pueden tener un volumen prostático mayor de 50 cc ni lóbulo medio o síntomas obstructivos del tracto interior (una Puntuación Internacional de los Síntomas Prostáticos (IPSS) inferior a 12 puntos y Flujo máximo urinario por encima de 15 ml/min) (212). Existen dos modalidades principales, una de baja dosis con implantes permanentes que precisa protección radiológica mientras dure el tratamiento y otra de alta dosis con implantes temporales que no precisa protección radiológica, pero suele asociarse a RT externa (277). Es una técnica que puede indicarse sobre todo en pacientes de bajo riesgo, donde la supervivencia libre de progresión a los 10 años, al igual que para la radioterapia externa, es cercana al 90% (278).

2.9.6 Otras terapias focales

En los últimos años, se están desarrollando más técnicas de terapia focal con el objetivo de minimizar los efectos secundarios del tratamiento radical y tratar de controlar de manera efectiva el tumor detectado. La principal limitación de estas técnicas es la multifocalidad del cáncer de próstata pues hasta un 62-87% de los tumores al diagnóstico son bilaterales. Por tanto, tan solo el 13-38% restante correspondiente a pacientes con tumores unifocales, podrá ser candidato a este tipo de terapias (279).

Un panel de expertos desarrolló en el año 2017, un documento de consenso para seleccionar a los pacientes candidatos a terapia focal: cánceres de próstata localizados de riesgo bajo o intermedio según la clasificación de D'Amico, esperanza de vida > 10 años y una única lesión grado ISUP 2 (Gleason 3+4) con un tamaño menor de 1,5 ml, según mediciones en las RMNmp, o < 20% del volumen prostático, independientemente de la localización; pudiendo ascender a 3 ml o < 25% del volumen prostático, si está localizado en uno de los lóbulos (280).

La RMNmp es imprescindible en este grupo de pacientes para proporcionar información acerca de las características del tumor, localización y tamaño. Los pacientes seleccionados han tenido que ser diagnosticados mediante biopsia sistemática, aparte de la posible biopsia dirigida hacia el área sospechosa, en caso

de visualizarse. De este modo, se consigue un alto valor predictivo negativo para determinar el cáncer de próstata significativo (197).

Existen múltiples técnicas y energías para la terapia focal. Las más investigadas hasta el momento son los ultrasonidos focales de alta intensidad (HIFU) y la crioterapia. Ninguna ha demostrado por completo su eficacia, presentando tasas de rebiopsias positivas del 10 al 45% en los controles del tratamiento (281). Debido a los efectos secundarios propios de cada técnica, la técnica HIFU suele indicarse en tumores localizados a nivel posterior, la braquiterapia para lesiones apicales y la crioterapia para lesiones anteriores (282).

El mayor desafío de estas técnicas es el seguimiento posterior a su aplicación. Las dificultades que se presentan en cuanto a los niveles de PSA tras el tratamiento, teniendo parte del tejido prostático completamente intacto, los hallazgos en las pruebas de imagen, siendo la RMNmp la técnica de elección para ello, y la necesidad de una biopsia de control dirigida para la evaluación de la eficacia del tratamiento, hacen que estas técnicas sigan aún en estudio y su implantación no esté completamente establecida (283).

2.10 Progresión Bioquímica tras prostatectomía radical

La manera de monitorizar la evolución del paciente tras la cirugía es principalmente mediante los niveles de PSA. A las 4-6 semanas de la prostatectomía radical, el nivel de PSA debe hacerse indetectable para considerar satisfactorio el resultado de la cirugía. Se considera que niveles medibles de PSA de manera persistente tras la cirugía son representativos de cáncer residual, ya sea micrometástasis o tumor residual en lecho quirúrgico (284).

La progresión bioquímica se define como la elevación persistente y progresiva del PSA tras recibir el paciente un tratamiento inicial (285); y casi siempre precede a la progresión clínica, por lo que es muy importante detectarla (286).

La recidiva bioquímica tras prostatectomía radical puede ser por progresión local o progresión a distancia. Una elevación del nivel de PSA con un tiempo de duplicación de sus valores en sangre mayor a 10 meses orienta a recidiva local. En

cambio, un tiempo de duplicación más corto es indicador de que la recurrencia puede tener, con mayor probabilidad, origen metastásico (287).

Hasta el momento, el consenso internacional para definir la progresión bioquímica tras la cirugía se ha fijado en dos determinaciones de PSA postquirúrgico por encima de 0,2 ng/ml (284). Sin embargo, algunos grupos han observado que la supervivencia mejora con un tratamiento adicional precoz, por lo que se está planteando bajar el nadir de PSA actual de 0,2 ng/ml para considerar al paciente candidato a recibir tratamiento adyuvante con radioterapia local sobre el lecho quirúrgico (288).

Actualmente, el PSA se detecta con técnicas ultrasensibles en el laboratorio. El que sea detectable en el postoperatorio no predice en todos los casos recurrencia bioquímica pero sí añade valor pronóstico (289). Niveles de PSA ultrasensible tras la prostatectomía radical superiores a 0,01 ng/ml en combinación con otras características clínicas, como el grado ISUP y el estado de los márgenes quirúrgicos, pueden predecir el riesgo de progresión del PSA por lo que se deben establecer intervalos de seguimiento en función de dichas variables con el fin de detectar la progresión precozmente (290).

2.10.1 Factores pronósticos de recidiva bioquímica en cáncer de próstata

Un grupo multidisciplinar del *College of American Pathologist (CAP)* clasificó los factores pronósticos del cáncer de próstata en tres categorías, en función del grado de evidencia científica reconocida y según la opinión del grupo 3 de expertos del *Prostate Cancer Working Group (PCWG3)* (291):

Categoría I

Factores cuya importancia pronóstica y relevancia clínica están ampliamente demostradas:

- **PSA al diagnóstico:** Se ha correlacionado de manera directa el nivel de PSA en sangre con el estadio del tumor, volumen tumoral y el grado de Gleason (272). Las metástasis son infrecuentes en niveles de PSA por debajo de 10 ng/ml (292). Niveles iniciales de PSA mayores o iguales a 20

ng/ml están asociados con mayor riesgo de progresión bioquímica, progresión metastásica y muerte cáncer específica que se incrementan de manera significativa si el PSA inicial es superior a 50 ng/ml (293).

- **Grado histológico:** El grado de ISUP en el adenocarcinoma de próstata es el factor pronóstico más fuerte demostrado hasta el momento en la literatura para el comportamiento y la respuesta al tratamiento (222) y para el riesgo de progresión bioquímica (294). Una puntuación de Gleason mayor o igual a 8 (grado ISUP \geq 4) tiene probabilidades pronósticas similares para todos los estadios patológicos, independientemente del estadio clínico o del nivel de PSA (292). Un grado terciario de Gleason 5 en más del 5% del volumen tumoral en la biopsia, es un factor pronóstico desfavorable para progresión bioquímica (295).
- **Estadio TNM:** Varias series han demostrado una tasa de supervivencia cáncer específica a los 10 años del 80-95% para estadios T1-T2 y grado ISUP inferior de 2 (296). La invasión de las vesículas seminales junto con extensión extraprostática se asocia con un mayor riesgo de metástasis en ganglios linfáticos y mayor riesgo de recurrencia bioquímica (297).
- **Márgenes quirúrgicos:** Se informa de positividad de márgenes cuando la tinta contacta con la superficie de la muestra (298). La afectación de márgenes está considerada un factor de riesgo independiente para progresión bioquímica (299). Se relaciona con el estadio de la pieza, la selección de los pacientes, la técnica quirúrgica y la experiencia de los cirujanos (300,301). Según algunos autores, no hay pruebas suficientes que demuestren la relación entre la extensión del margen y el riesgo de recurrencia (16); sin embargo, en la última actualización de las guías europeas sí se aconseja, con fuerte nivel de recomendación, indicar la multifocalidad y el grado de positividad de los márgenes (302). Se ha observado que una puntuación ISUP mayor en el margen quirúrgico se correlaciona con mayor riesgo de progresión bioquímica y de la enfermedad (303,304).
- **Metástasis ganglionares:** El estadio tumoral, el PSA inicial y el grado de Gleason se relacionan con el riesgo de enfermedad ganglionar (305). Los

nomogramas actuales, como el de *Briganti* o el del *MSKCC* de Nueva York, se basan sobre todo en esos factores, indicando que no es necesaria la linfadenectomía en los cánceres localizados de bajo riesgo (PSA menor de 10 ng/ml y Gleason menor de 7) ya que el riesgo de presentar afectación ganglionar es inferior al 5% (262,264). Sí hay que seleccionar adecuadamente a los pacientes para indicar una linfadenectomía pélvica extendida en estadios localizados de riesgo intermedio y alto ya que el riesgo de afectación ganglionar en este grupo oscila entre el 7% y 45% (259). El número de ganglios afectados tras la linfadenectomía también se relaciona con el riesgo de progresión bioquímica; pacientes con uno o dos ganglios positivos en la muestra de linfadenectomía pueden llegar a tener un 73% de supervivencia libre de enfermedad a los 10 años, mientras que si el número de ganglios afectados es superior o igual a cinco, la supervivencia libre de enfermedad a los 10 años se reduce al 49% (306).

Categoría II

Factores que, aunque han sido estudiados en profundidad tanto a nivel biológico como clínico, deben seguir siendo analizados e incluidos en estudios con análisis estadísticos más sólidos para poder confirmar su importancia y validez pronóstica para la recidiva bioquímica. Algunos de ellos son:

- **Cuantificación tumoral:** Aunque no se ha establecido claramente su valor pronóstico independiente en la pieza de prostatectomía radical (307), tradicionalmente se indica un volumen tumoral menor de 0,5 cc en la pieza para distinguir entre cáncer insignificante y clínicamente relevante (308). Por ello, se recomienda evaluar el diámetro o volumen del nódulo tumoral dominante en la pieza de prostatectomía radical o cuantificar la proporción de tumor detectado en la muestra de biopsia ya que algunos artículos sí lo relacionan con el riesgo de progresión bioquímica (309,310).
- **Extensión extraprostática (EPE):** Se define como la presencia de carcinoma en el tejido adiposo periprostático o que se extiende más allá de la glándula prostática. Para distinguir el grado de extensión

extraprostática, según sea focal o extensa, existen varios métodos de cuantificación. La EPE focal se definió originalmente como “unas pocas” glándulas neoplásicas por fuera de la próstata (311). De forma más rigurosa, otros autores marcan el límite en menor de 0,75 mm o mayor e igual a 0,75 mm, según el tumor sobresalga del estroma prostático para referirse a la EPE focal o extensa, respectivamente (312). Sin embargo, el método recogido en los protocolos vigentes es más semicuantitativo, definiendo como EPE focal la presencia de glándulas neoplásicas extraprostáticas que ocupan menos de un campo de gran aumento, en no más de dos secciones, y extensa, a todo lo que supere dicha definición (16). Es importante determinar el grado de extensión de EPE ya que se relaciona con otros factores de mal pronóstico en la pieza y el riesgo de recurrencia bioquímica (312,313). Pacientes con enfermedad órgano-confinada presentan una probabilidad de estar libres de progresión a los 10 años del 85-89%. Dicha probabilidad cae al 67-69% cuando presentan EPE focal y al 36-58% para EPE extensa (314).

- **Invasión linfovascular:** Se define como la presencia de células tumorales en pequeños vasos intraprostáticos (313) o células tumorales revestidas de endotelio sin paredes musculares subyacentes (315). Se ha relacionado con características patológicas adversas en la pieza de prostatectomía radical (Gleason más alto, márgenes quirúrgicos positivos, extensión extraprostática, invasión de vesículas seminales) y, aunque en algunos artículos aparece asociada como factor independiente a la disminución del tiempo hasta la progresión bioquímica, metástasis a distancia y supervivencia global tras la cirugía (316), otros artículos defienden que el fuerte impacto negativo de algunos de los factores adversos descritos anteriormente oscurece su verdadero impacto pronóstico en la progresión (317).
- **Tipo histológico:** Algunas variantes histológicas, menos frecuentes, como el carcinoma ductal, confieren peor pronóstico, tanto por la agresividad en su comportamiento como por la baja sensibilidad del PSA para detectar la recidiva (318,319).

Categoría III

Factores no suficientemente estudiados en cuanto a su valor pronóstico, como la diferenciación neuroendocrina, densidad de microvasos, cambios morfológicos nucleares y de la textura de la cromatina, factores cariométricos, marcadores de proliferación y otros oncogenes, genes supresores de tumores y de apoptosis, entre otros (291).

3. ANTECEDENTES

3. ANTECEDENTES

La detección precoz del cáncer es uno de los retos más importantes en nuestros días. Debido a los avances en investigación científica, el diagnóstico de cáncer cada vez se realiza en etapas más tempranas de la enfermedad. Esto, junto con las mejoras en el tratamiento, tanto a nivel de indicación como en el descubrimiento de nuevas terapias, implica una disminución importante en las tasas de mortalidad cáncer específicas (320).

Las pruebas más utilizadas hoy día para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata continúan siendo la medición de los niveles de PSA (*Prostate Specific Antigen*) y el examen físico con tacto rectal (119). Estas pruebas se caracterizan por ser muy sensibles, pero poco específicas para el diagnóstico de cáncer, por lo que el riesgo de falsos positivos es elevado. Además, en caso de detectar un cáncer por elevación del nivel de PSA, no se puede determinar con certeza si se trata de un tumor clínicamente significativo o no (102,321). Esta situación es la que plantea dudas de si es adecuado tratar todos los tumores diagnosticados en etapas tempranas de la enfermedad o, por el contrario, se considera que se está incurriendo en sobretratamiento en muchos de ellos.

El cáncer de próstata se caracteriza por ser la mayoría de las veces un tumor de crecimiento lento, por lo que los síntomas y complicaciones que puede generar suelen aparecer en etapas tardías de la enfermedad. Además, según las estadísticas poblacionales, muchos de los sujetos que lo padecen, pluripatológicos o de edad avanzada, no morirán por esta causa. Dos importantes estudios prospectivos y aleatorizados, realizados uno en los EEUU (322) (76.693 varones con un tiempo de seguimiento de 7 años) y otro en Europa (323) (162.243 varones y mediana de seguimiento de 9 años), concluyeron que las determinaciones anuales de PSA y las exploraciones con tacto rectal detectaban más cánceres de próstata en estadios precoces; sin embargo, no presentaban influencia estadísticamente significativa en la tasa de mortalidad por este cáncer. Ambos estudios ampliaron el periodo de seguimiento para valorar estos efectos a más largo plazo, llegando a conclusiones

más favorables para el cribado poblacional, sobre todo en el caso del estudio europeo (100,324).

Un metaanálisis y revisión sistemática de cinco importantes ensayos clínicos, publicado inicialmente en 2013 (98), incluyendo 341.342 pacientes, y actualizado en 2018 (99), donde ya contaba con 721.718 pacientes, concluye que el cribado generalizado de cáncer de próstata aporta pocos beneficios en cuanto a la reducción de la tasa de mortalidad cáncer específica y no afecta a la mortalidad general. Sin embargo, en revisiones posteriores se ha observado que, si se deja de hacer cribado, los tumores se diagnostican en estadios más avanzados de la enfermedad y, consecuentemente, aumenta la mortalidad cáncer específica (96) por lo que, a día de hoy, se aconseja valorar individualmente el riesgo-beneficio de cada paciente y así acordar el proceso de diagnóstico precoz en cada caso (97,320).

A pesar del diagnóstico precoz y la sospecha de que en muchos casos se traten de tumores clínicamente insignificantes, hoy en día se sigue tratando a muchos de estos pacientes con cirugía y radioterapia, tanto por la incertidumbre de no saber con exactitud el comportamiento de estos tumores como por la preocupación, no soportable por parte del paciente, de tener un cáncer y no recibir directamente tratamiento. Tanto la cirugía como la radioterapia presentan efectos secundarios a nivel urinario, intestinal y sexual con lo que puede verse afectada la calidad de vida de estos pacientes de manera importante (271,275).

El gran dilema para la decisión terapéutica en estos estadios precoces del cáncer es conseguir determinar con mayor precisión la situación de cada paciente para poder indicar así el tratamiento activo más adecuado o, en su caso, tomar la decisión inicial de un manejo conservador.

La concentración sérica de PSA junto al grado de Gleason en la biopsia y el estadio T clínico son los parámetros clásicamente reconocidos que combinados resultan muy útiles para predecir el estadio anatomopatológico (235). A su vez, los tres son factores predictivos independientes de características clínicas y anatomopatológicas desfavorables tras la prostatectomía radical.

Un nivel de PSA menor de 10 ng/ml se relaciona hasta en un 80% de los casos con enfermedad órgano-confinada. Dicha probabilidad se reduce a solo un 25% cuando el nivel de PSA es mayor de 50 ng/ml (123).

Desde hace años, es conocida la relación entre el grado de Gleason en la biopsia y la probabilidad de enfermedad órgano-confinada. En 1995, Narayan et al. obtuvieron en su análisis multivariante que cuando la puntuación de Gleason es 6 o menor en la biopsia, hasta un 70% de los pacientes pueden presentar enfermedad órgano-confinada (325). De todas formas, precisamente en este subgrupo de pacientes (con Gleason menor o igual a 6) es donde más infragradaación se produce con la biopsia. Por ello, es importante tener en cuenta los otros factores predictores para la estadificación clínica final (326).

La estadificación local distinguiendo entre enfermedad intraprostática (T1-T2) y enfermedad extraprostática (T3-T4) va a ser fundamental para predecir la evolución de la enfermedad y, por tanto, la decisión terapéutica final (232).

En varios artículos, la cantidad tumoral detectada en la biopsia, sobre todo definida como porcentaje de afectación tumoral, ha sido considerada un factor predictor importante para determinar afectación extraprostática, de las vesículas seminales y, en general, enfermedad no limitada al órgano (327,328).

Sin embargo, aunque parece evidente la trascendencia de determinar dicha cantidad tumoral detectada en las biopsias de próstata, ya sea medida en porcentaje o en milímetros lineales de tumor, aún no aparece incluida en las actuales guías europeas ni se considera entre las principales variables de ningún nomograma a nivel nacional, existiendo pocos estudios publicados en la literatura internacional que lo analicen directamente y lo comparen con los hallazgos en las piezas de prostatectomía radical.

Lewis et al. en 2002 (329) y Bismar et al. (202) en 2003 son dos de los pocos estudios publicados que a partir de los milímetros de tumor detectados en la biopsia diseñan modelos predictivos para algunos hallazgos en la pieza como el volumen tumoral en la pieza de cirugía, el estado de los márgenes quirúrgicos, así como el

riesgo de progresión bioquímica e intentan discernir si existe alguna forma de informar dicha cantidad detectada en la biopsia que sea superior a las otras.

Algunos artículos definen puntos de cortes en milímetros de tumor en la biopsia, como Noguchi et al. donde refieren que una extensión de tumor en la biopsia menor de 3 mm junto a un grado de Gleason 6 se relaciona con frecuencia con un cáncer de próstata insignificante (211). Un estudio publicado en una revista española de Anatomía Patológica en el 2006 (330), indica el valor de 22 milímetros como punto de corte de la carga de tumor en la biopsia para determinar la existencia o no de afectación extraprostática en el grupo de pacientes analizados. En el mismo año, el mismo grupo publica otro artículo donde refiere que se podría predecir mejor la extensión extracapsular combinando grado histológico de Gleason con la extensión en milímetros de tumor en la biopsia. Así, en su serie de 290 pacientes con prostatectomías radicales, indicaron que en el 100% de los casos que presentaron un grado de Gleason por encima de 7 y extensión mayor de 12 mm de tumor en la punción biopsia se observó enfermedad extracapsular en la prostatectomía radical (331). Hasta el momento, no existen otras publicaciones que apoyen dichas afirmaciones de manera tan contundente.

En 2011, se publicó que el porcentaje de la longitud total de tumor en milímetros de todos los cilindros afectados tuvo el valor predictivo positivo más fuerte para el estadio en el cáncer de próstata no localizado, es decir, estadio pT3 o mayor en la pieza y para el riesgo de recurrencia bioquímica después de prostatectomía radical. Se observó que combinando dicho porcentaje con el PSA preoperatorio y el grado de Gleason en la biopsia se podía mejorar el valor predictivo del estadio en la pieza para el caso de cáncer de próstata no localizado (pT3-pT4) (332).

El objetivo de esta investigación es evaluar si la cantidad de tumor detectada en la biopsia, medida en milímetros lineales de tumor o porcentaje total detectado, es un factor predictor a considerar para el riesgo de afectación de márgenes quirúrgicos, así como para el riesgo de progresión bioquímica y si uno de los dos criterios de medición resulta superior a la hora de inferir dichos resultados.

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1 Hipótesis

La proporción tumoral, medida en milímetros o en porcentaje total de tumor, observada en las biopsias normalizadas de próstata se relaciona con la afectación de los márgenes quirúrgicos y con la progresión bioquímica tras la prostatectomía radical.

4.2 Objetivo principal

Establecer si los milímetros afectos de tumor y el porcentaje total tumoral detectado en las biopsias normalizadas de próstata son factores predictores de la afectación de márgenes quirúrgicos y de la progresión bioquímica del tumor.

4.3 Objetivos específicos

- Analizar si los milímetros totales afectos o el porcentaje total de tumor detectados en las biopsias pueden considerarse marcadores diagnósticos de la afectación de márgenes quirúrgicos.
- Analizar si los milímetros totales afectos o el porcentaje total de tumor detectados en las biopsias pueden considerarse marcadores diagnósticos de la progresión bioquímica del cáncer de próstata.
- Valorar la concordancia entre los grados de Gleason en biopsia y en pieza quirúrgica.
- Evaluar el estadio del tumor en la pieza a partir del estadio clínico del paciente.
- Estudiar la relación entre la localización del tumor detectado en la biopsia y la localización en la pieza quirúrgica.
- Examinar la asociación entre la afectación de los márgenes quirúrgicos y la progresión bioquímica post-prostatectomía.
- Investigar si la proporción tumoral detectada en las biopsias es un factor predictivo de la afectación de márgenes quirúrgicos en presencia de otros factores.
- Investigar si la proporción tumoral detectada en las biopsias es un factor asociado a la progresión bioquímica posterior del tumor en presencia de otros factores.

5. METODOLOGÍA

5. METODOLOGÍA

5.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo. Esta cohorte está formada por pacientes atendidos en la Unidad de Gestión Clínica de Urología del Hospital de Valme, perteneciente al Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla (AGSS de Sevilla), con diagnóstico clínico de cáncer de próstata localizado confirmado mediante biopsia sistemática de próstata guiada por ecografía transrectal, que fueron sometidos a cirugía de prostatectomía radical. Posteriormente, se realizó el seguimiento postquirúrgico de dichos pacientes en consultas con lo que se pudo valorar aquellos que progresaron o no bioquímicamente.

5.2 Fases del estudio

Desde el punto de vista analítico, se distinguieron dos fases dentro del estudio (*Ver Esquema de fases - Anexo I*):

- En la **primera fase** del estudio se compararon los datos de la biopsia con los de la pieza de prostatectomía radical y se desarrolló un primer análisis multivariado para tratar de determinar si la proporción de tumor (tanto en milímetros como en porcentaje de tumor detectado en la biopsia) podría considerarse un factor predictor de la afectación de márgenes quirúrgicos en la pieza.
- La **segunda fase** del estudio comprendió el seguimiento posterior de los pacientes tras la cirugía, comparándose tanto los resultados anatómopatológicos de la biopsia como los de la pieza quirúrgica, con el riesgo de progresión bioquímica. Mediante un segundo análisis multivariado se trató de determinar si la proporción de tumor (ya fuera en milímetros o en porcentaje de tumor detectado en la biopsia) era un factor predictor de progresión bioquímica, así como si la afectación de márgenes quirúrgicos también lo era.

5.3 Población de estudio

Pacientes del Área de Gestión Sanitaria Sur (AGSS) de Sevilla intervenidos de prostatectomía radical (PR) por el servicio de Urología del Hospital de Valme entre junio de 2009 y junio de 2014. Los pacientes habían sido previamente diagnosticados de cáncer de próstata a través de biopsias prostáticas transrectales sistemáticas realizadas también en nuestro servicio. La evaluación de los pacientes tras la cirugía se realizó con las revisiones periódicas en consultas externas con lo que se pudo detectar si presentaban progresión bioquímica o no del tumor (tiempo medio de seguimiento de 82 meses).

5.4 Selección muestral

Los pacientes intervenidos de PR por el servicio de Urología del Hospital del Valme (AGSS de Sevilla) durante el periodo de estudio y que cumplían los criterios de inclusión fueron 142, los cuales se incorporaron al análisis mediante muestreo consecutivo.

- **Criterios de inclusión:** pacientes intervenidos durante el periodo de estudio de prostatectomía radical tras haber sido diagnosticados de cáncer de próstata localizado mediante el análisis anatomopatológico de los cilindros obtenidos en las biopsias prostáticas aleatorias guiadas por ecografía transrectal.
- **Criterios de exclusión:** pacientes intervenidos de prostatectomía radical en ese periodo a los que no se les hubiera practicado biopsias previas aleatorias, sino biopsias orientadas únicamente a las áreas sospechosas visualizadas en la ecografía transrectal o que fueron detectadas mediante tacto rectal, sin incluir la biopsia sistemática de ambos lóbulos. Se decidió no incluir a dichos pacientes porque las muestras de dichas biopsias no se consideraron aptas al no ser representativas de todas las áreas prostáticas como para poderlas comparar con los resultados anatomopatológicos de la pieza quirúrgica. También se excluyeron a los pacientes que no hubieran realizado seguimiento posterior en nuestro centro o que alguno de los dos procedimientos principales (biopsia prostática o prostatectomía radical) no se llevaron a cabo en nuestra

unidad. De esta forma se aseguró la homogeneidad de los protocolos de análisis de las muestras de biopsias y piezas quirúrgicas, evitando así la variabilidad intercentro.

5.5 Métodos

5.5.1 Metodología clínica

5.5.1.1 *Recogida y tratamiento de datos*

Todos los pacientes incluidos en el estudio habían sido valorados inicialmente en las consultas específicas de nuestra Unidad de Urología del Hospital de Valme donde se determinó la necesidad de realización de una biopsia de próstata a todos ellos debido a la alteración en las cifras de PSA sérico (PSA mayor de 4 ng/ml o cociente PSA libre/PSA total inferior al 20%) y/o por tacto rectal sospechoso de malignidad.

Los datos clínicos recogidos a los pacientes se obtuvieron revisando cada una de las historias clínicas. Algunas de ellas, sobre todo las comprendidas entre los años 2009 a 2011, presentaban datos recogidos en papel por lo que se tuvo que solicitar su envío al despacho de nuestra unidad desde el archivo de Documentación clínica del hospital. El resto de las historias presentaban soporte electrónico, por lo que se consultaron directamente desde un ordenador conectado a la red intrahospitalaria (*Intranet*) que permite acceder al módulo específico "Estación Clínica" perteneciente a "Diraya" (sistema que integra todas las historias clínicas informatizadas del Servicio Andaluz de Salud (SAS)).

Para introducir la información necesaria para el estudio registrada en las historias clínicas, se diseñó una base de datos en Excel con 42 campos definidos correspondientes a características normalizadas y categorizadas de los pacientes. Posteriormente, estos datos fueron importados con el software estadístico SSPS para su completo análisis (*ver Apartado 5.5.2.2*).

5.5.1.2 *Biopsia de próstata guiada por ecografía*

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos a una biopsia de próstata sistemática las cuales fueron realizadas por dos facultativos especialistas en la sala específica de la Unidad de Urología del Hospital Universitario

de Valme. Todas estas biopsias se realizaron guiadas por ecografía y bajo anestesia local peri-prostática, aplicando 5 cc de *mepivacaína 2%* en cada uno de los ángulos vesiculo-prostáticos. El ecógrafo utilizado era de la marca *Siemens®*, modelo *Sienna 2000*; la sonda transrectal utilizada fue microconvexa y de 6 Mhz. La pistola de biopsia fue de la marca *Bard Magnum®* y las medidas de las agujas de biopsia eran de 18 Gauges y 20 cm de longitud. Con dicha pistola, los cilindros podían llegar a medir entre 18 y 22 mm.

Durante los años que comprende el periodo de estudio, el esquema de biopsia de próstata sistemática realizada en nuestro servicio para tomar las muestras de manera protocolaria, sin estar dirigidas únicamente a las áreas específicamente sospechosas, era el de 12 cilindros, tomando seis cilindros por lóbulo. Dicho sistema sigue vigente a día de hoy y cumple con lo recomendado en las actuales guías europeas. Los cilindros extraídos se enviaban en frascos con formol tamponado al 10% y correctamente rotulados junto a la hoja de solicitud correspondiente que recogía los datos identificativos y clínicos relevantes de cada paciente, al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Valme.

Un pequeño porcentaje de pacientes fue sometido a biopsias por saturación, debido a ser biopsias de repetición, las cuales se realizaron por los mismos especialistas y con el mismo ecógrafo y aguja de punción, pero bajo anestesia raquídea, sin precisar la anestesia local y en quirófano, cumpliendo con un esquema correspondiente al de la biopsia de saturación con la toma de 21 cilindros, tal y como sigue establecido en la normativa vigente.

5.5.1.3 Procesamiento y análisis de las muestras de biopsia

Las muestras eran recepcionadas en el Servicio de Anatomía Patológica y trasladadas a la sala de análisis macroscópico, donde se describía el número de cilindros por frasco y se incluían, normalmente por pares, en un *cassette*. Tras ello, se procedía al procesamiento habitual de tejidos e inclusión en parafina, confección de bloques de parafina con los cilindros incluidos, corte de secciones de 3-4 micras con microtomos y recogida en portaobjetos desde el baño de flotación, estufado y tinción con hematoxilina-eosina (H/E) (333).

En caso de ser necesario realizar un estudio inmunohistoquímico de confirmación, se practicaban nuevos cortes histológicos en el área seleccionada.

Tras el análisis histológico, se procedía a realizar el informe, el cual incluía el número de cilindros afectados en la biopsia, el grado de Gleason, la proporción de los patrones presentes y la puntuación total, los milímetros de tumor y el porcentaje de afectación tumoral, la presencia de invasión linfovascular, la presencia de lesiones premalignas y cualquier otro hallazgo considerado relevante.

En los casos en los que se midió el porcentaje de afectación tumoral por cilindro, se calculó dividiendo los milímetros de tumor detectados en el cilindro entre la longitud total del mismo.

El porcentaje total de tumor detectado en la biopsia se calculó dividiendo la suma de la longitud total de tumor en todos los cilindros entre la longitud total de los cilindros correspondientes a las áreas afectadas por cáncer. Ante la existencia de focos discontinuos de tumor, se medía la longitud existente entre ambos extremos, incluyendo el tejido sano entre ellos, correspondiente al método B referido en la Figura 17.



Figura 17. Medición lineal de focos discontinuos de tumor en un cilindro de nuestra serie

Para recopilar los datos de las biopsias de los 142 pacientes incluidos en el estudio se consultó el sistema *Vitropath* (sistema integral informatizado para la

gestión del servicio de Anatomía Patológica), donde se pudo comprobar que existían al menos tres formas principales de informar la afectación tumoral en la biopsia según el patólogo que realizara el informe. Dichas variaciones en el informe eran, de mayor a menor frecuencia:

- Porcentaje de tumor en la biopsia.
- Milímetros totales de tumor identificados en el conjunto de los cilindros.
- Porcentaje o milímetros de afectación de cada uno de los cilindros.

Para unificar dicho sistema de información de las biopsias, se localizaron en el archivo del propio servicio de Anatomía Patológica de nuestro hospital las preparaciones pertenecientes a las muestras histológicas de las biopsias de cada uno de los pacientes.

Posteriormente, las preparaciones correspondientes a las áreas afectas de tumor ya reseñadas en el informe anatómo-patológico fueron reevaluadas físicamente en la misma unidad, sin necesidad de traslado de las muestras y colocándolas justo después en su lugar originario, con el fin de unificar la forma de redactar y precisar el grado de afectación de las biopsias en dichos informes. Con la colaboración del Dr. D. Antonio Robles Frías, co-director de la presente tesis, se revisó y midió al microscopio la longitud de tumor en milímetros identificados en los cilindros de las biopsias que previamente no incluían la medida de dicho parámetro en el informe correspondiente.

A través del análisis y revisión de dichas muestras se definió la proporción de tumor detectada en la biopsia de cada paciente de dos maneras diferentes: en “milímetros longitudinales de cilindros afectos de tumor” y en “porcentaje total de tumor”. Ambas formas constituyen el factor principal de este estudio y fueron registradas para cada uno de los pacientes incluidos.

Además, con la revisión de las muestras de las biopsias también se distinguió entre milímetros afectos de tumor en lado derecho y en lado izquierdo, en aquellos casos que no lo tuvieran previamente especificado.

5.5.1.4 Tratamiento quirúrgico: Prostatectomía radical

Tras la información del resultado de las biopsias y de las diferentes opciones terapéuticas a los pacientes, estos fueron partícipes en la toma de decisión eligiendo el tratamiento quirúrgico.

La cirugía fue realizada en el quirófano de Urología del Hospital de Valme por su equipo quirúrgico. El periodo de inclusión de los pacientes abarca una época de transición entre la técnica abierta y la laparoscópica, por lo que el estudio incluye pacientes intervenidos por las dos técnicas, aunque la mayoría fueron sometidos a prostatectomía radical laparoscópica por vía retrógrada. Todos los pacientes tuvieron preservación del cuello vesical.

En los tumores de bajo riesgo o riesgo intermedio se pudo plantear la preservación de las bandeletas neuro-vasculares. En los de alto riesgo, no se preservó y se realizó una linfadenectomía ilio-obturatriz.

5.5.1.5 Estudio histopatológico de las piezas de prostatectomía radical

Tras la cirugía, se envió para su análisis la pieza quirúrgica en un bote con formol al 40% al servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Valme.

La pieza de prostatectomía radical se envía completa, con las vesículas seminales y los conductos deferentes seccionados. No se envía cuello vesical pues se preserva en todos los casos. Tras 24 h mantenida la pieza en formol, se realiza la descripción macroscópica teniendo en cuenta las dimensiones de la glándula prostática y los diferentes márgenes quirúrgicos. Posteriormente, se talla la pieza, realizando laminados sagitales con grosores de 5 mm. Se incluyen también cortes de la inserción de las vesículas seminales. Según las dimensiones de la glándula puede realizarse inclusión total o parcial. En el caso de glándulas de gran tamaño pueden incluirse secciones alternas. Tras ello, se procede con la pieza de una manera similar al procesamiento de la muestra de biopsia: inclusión en parafina, confección de bloques y sección de los mismos en cortes de 3-4 micras de grosor y recogida en los portaobjetos desde el baño de flotación, estufado y tinción con H/E para que el patólogo puede estudiarla al microscopio y realizar el informe anatomopatológico correspondiente (333).

Los informes anatómo-patológicos de las piezas de prostatectomía radical y linfadenectomía fueron también recopilados desde el sistema integral informatizado *Vitropath* y se revisaron al microscopio las muestras de pacientes que precisaran algún dato no recogido adecuadamente en dichos informes. A la hora de considerar las variables para el estudio de predicción, se tuvo en cuenta a aquellas que son factores pronósticos reconocidos de afectación extraprostática como son el estadio patológico, el grado de Gleason, infiltración perineural, características de márgenes quirúrgicos o ganglios linfáticos positivos. Además de dichas variables, se incluyeron también la localización del tumor, áreas más afectas de tumor y vía de abordaje en la cirugía.

5.5.1.6 Seguimiento clínico

Tras la cirugía los pacientes fueron revisados un mes después en las consultas específicas para valoración clínica, recogida de resultados de la pieza de anatomía patológica y para la confirmación analítica de que el nivel de PSA tras la cirugía era menor de 0,2 ng/ml. Posteriormente, se realizaron seguimientos trimestrales, semestrales o anuales, según el tiempo de seguimiento y sus características específicas.

La recogida de datos tras la cirugía se centró en los niveles de PSA post-prostatectomía radical y en las sucesivas revisiones, con el fin de valorar la proporción de pacientes que progresaban bioquímicamente. Igualmente, se recopilaron los resultados de la radioterapia de rescate u hormonoterapia y los grados de incontinencia urinaria y de disfunción eréctil (*Ver Esquema de seguimiento - Anexo II*).

5.5.1.7 Comité ético

El estudio preliminar de este trabajo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del hospital de Valme, estando firmado dicho informe por el Dr. D. Bernardo Santos Ramos como secretario del Comité de Ética de la Investigación en el Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla y su desarrollo aceptado por el jefe de servicio de la Unidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica del Hospital de Valme, el Dr. D. Rafael Cayetano Martínez García.

Todo tejido analizado durante el desarrollo de este proyecto procede del biobanco de tejidos del Servicio de Anatomía Patológica del H.U. de Valme de Sevilla y estando siempre bajo la supervisión del Dr. D. Antonio Robles Frías, como responsable y co-director de este proyecto en el área de Anatomía Patológica. Se ha respetado en todo momento y de forma absoluta los procedimientos que garanticen una correcta actuación ética:

- En ningún caso se ha visto comprometido el correcto diagnóstico o la conservación de una muestra por motivo del análisis o revisión del material para el proyecto.
- La base central de datos no contiene información que pudiera identificar directa o indirectamente a los pacientes, tal y como establece el apartado de “protección de datos de carácter personal” en la Ley Orgánica 3/2018 (BOE, núm. 294, de 5 de diciembre de 2018) (334).

5.5.1.8 Consentimiento informado

Todos los pacientes incluidos en el estudio tienen firmados los dos consentimientos informados correspondientes a cada uno de los procedimientos, biopsia transrectal y prostatectomía radical (*Ver Anexo III*). En dicho Anexo III adjuntamos los documentos correspondientes a ambos consentimientos que entregamos en nuestra Unidad y que explicamos siempre a cada paciente antes de la realización de cada técnica. En ellos se detalla, concretamente en el apartado 2.3 de Consentimiento, la frase *“Autorizo la conservación y utilización posterior de mis muestras biológicas para investigación relacionada directamente con la enfermedad que padezco”*. La inclusión de los pacientes en el presente estudio, con fines estrictamente científicos y de investigación, cumplen todos los apartados establecidos en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica en España (última actualización publicada el 2/06/2011) (335) y, como se ha referido en el apartado anterior, siempre se ha respetado el carácter confidencial de dicha información.

5.5.2 Metodología estadística

5.5.2.1 Tamaño de la muestra

En una población de pacientes intervenidos de PR se querían detectar diferencias esperadas tanto en milímetros totales afectos como en el porcentaje total de cáncer en las biopsias, según hubiera afectación de márgenes quirúrgicos o progresión bioquímica. En resultados preliminares se obtuvieron diferencias promedio de 6 y 9 milímetros totales afectos, así como del 10 y el 20% en porcentaje total de cáncer, a favor de márgenes quirúrgicos positivos o progresión bioquímica positiva, respectivamente, con unas variabilidades comunes alrededor de 13 mm y 18% para ambos factores en los dos eventos. Considerados un error α del 5% y una potencia de test del 80%, resultó necesario analizar un mínimo de 64 pacientes por grupo según afectación de márgenes quirúrgicos y un mínimo de 45 por grupo según progresión bioquímica del tumor.

Los cálculos se realizaron con el programa nQuery Advisor Release.

5.5.2.2 Análisis estadístico

Tras una exploración inicial de los datos se describieron los mismos para la muestra completa. Las variables cuantitativas se expresaron con medias y desviaciones típicas o medianas y percentiles en caso de distribuciones asimétricas, y las variables cualitativas con porcentajes. Para comparar variables cuantitativas entre dos grupos de pacientes según los eventos *afectación de márgenes quirúrgicos o progresión bioquímica del tumor*, se aplicó la prueba t-Student para dos muestras independientes o la prueba U de Mann-Whitney en caso de distribuciones no normales. Cuando estas comparaciones se realizaron entre más de dos grupos, se creó un modelo Anova de análisis de la varianza o se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis en caso de no normalidad. Los subgrupos que diferían se determinaron mediante los test de comparaciones múltiples de Bonferroni o de Tamhane, o bien se compararon dos a dos subgrupos mediante la prueba U de Mann-Whitney y se hallaron intervalos de confianza al 95% para las diferencias. Las asociaciones entre variables cualitativas se realizaron en base a tablas de contingencia, utilizando la prueba Chi-Cuadrado o los métodos no asintóticos de Montecarlo y la prueba Exacta.

Para estudiar la concordancia entre los grados de Gleason en biopsia y en pieza quirúrgica, se calculó el índice Kappa o Kappa ponderado. El análisis de los dos factores principales en estudio, *porcentaje de cáncer y milímetros totales afectados en biopsias*, como marcadores predictivos de los dos eventos del mismo, *afectación de márgenes quirúrgicos y progresión bioquímica del tumor*, se abordó realizando Curvas ROC. Las asociaciones entre parámetros numéricos se estudiaron mediante coeficientes de correlación de Pearson y test de independencia. Finalmente, se crearon cuatro modelos multivariados para analizar la influencia e impacto de los dos factores principales del estudio en los dos eventos del mismo, en presencia de otras características influyentes.

Los análisis se realizaron con el software estadístico IBM SPSS Statistic 25.0.

5.6 Variables del estudio

- Variables dependientes:
 - Márgenes quirúrgicos: Estado de afectación de los bordes quirúrgicos
 - Progresión bioquímica del tumor
- Variables independientes: Resto de variables.
 - Factores principales en estudio:
 - Milímetros totales afectados en biopsia
 - Porcentaje de cáncer en biopsia

Todas las características recogidas en este trabajo se definen en la siguiente tabla (Tabla 9):

Tabla 9. Lista de variables

Nombre de la variable	Descripción	Tipo	Medida
Edad	Edad de los pacientes en el momento de la intervención	Variable cuantitativa continua	años
TR	Tacto rectal prebiopsia	Variable cualitativa ordinal	I, II, III
TR-Nódulo	Presencia o no de nódulo en el tacto rectal	Variable cualitativa nominal	sí/no
AP Prostatitis	Antecedentes personales de prostatitis clínica o en biopsias previas	Variable cualitativa nominal	sí/no
Biopsias previas negativas	Nº Biopsias previas negativas	Variable cuantitativa discreta	Recuento

Nombre de la variable	Descripción	Tipo	Medida
AP previo de Atipia	Resultados anatomo-patológicos de atipia celular en biopsias previas	Variable cualitativa nominal	sí/no
PSA prebiopsia	Valor de PSA con el que se indicó la biopsia	Variable cuantitativa continua	ng/ml
coc	Cociente PSA libre/PSA total	Variable cuantitativa continua	índice
ECO-Bp (Tipo)	Tipo de Biopsia de próstata ECO dirigida	Variable cualitativa nominal	ambulatoria/saturación
Vol. Total próstata (cc)	Volumen prostático total medido por ecografía transrectal	Variable cuantitativa continua	Centímetros cúbicos (cc)
Densidad de PSA (PSAD)	Cociente entre PSA prebiopsia y volumen prostático	Variable cuantitativa continua	ng/ml/cc
PSAD < 0,15 ó ≥ 0,15	PSAD ≥ 0,15 orienta a malignidad	Variable cualitativa dicotómica	sí/no
Nódulos	Presencia de nódulos palpables o visualizados ecográficamente	Variable cualitativa dicotómica	sí/no
Calcificaciones	Presencia de calcificaciones en la ecografía transrectal	Variable cualitativa dicotómica	sí/no
mm cilindros totales áreas afectas	Medición completa de todos los cilindros correspondientes a las áreas prostáticas afectas de tumor en la biopsia	Variable cuantitativa continua	milímetros
% cáncer biopsia	Proporción de Tumor detectado en la biopsia	Variable cuantitativa continua	porcentaje
mm totales afectos	Total de mm tumorales en la biopsia	Variable cuantitativa continua	milímetros
Gleason Biopsia (1)	Grado de Gleason en la biopsia prostática	Variable cualitativa ordinal	Indeterminado 5 (3+2) 6 (3+3) 7 (3+4) 7 (4+3) 8 (3+5) 8 (4+4) 8 (5+3) 9 (4+5)
GL Biopsia agrupado	Grado de Gleason en la biopsia agrupado	Variable cualitativa ordinal	Indeterminado Bajo grado (≤ 6) Grado intermedio (= 7) Alto grado (≥ 8)
Grupos ISUP del Gleason en biopsia (2)	Clasificación de Gleason en biopsia según ISUP	Variable cualitativa ordinal	Grupo 1 - Gleason ≤ 6 Grupo 2 - Gleason 7 (3+4) Grupo 3 - Gleason 7 (4+3) Grupo 4 - Gleason 8 Grupo 5 - Gleason 9 y 10

Nombre de la variable	Descripción	Tipo	Medida
Localización Tm biopsia	Localización del tumor detectado en la biopsia	Variable cualitativa nominal	LD / LI / Transicional / LD + LI / LI + trans + com ant / LD + LI + trans / com ant / LI + trans / LD + trans / com ant + trans
Uni/bilateral Tm biopsia	Unilateralidad o bilateralidad del tumor detectado en la biopsia	Variable cualitativa dicotómica	Unilateral/Bilateral
Área más afectada en la biopsia	Área anatómica con mayor proporción de tumor en la biopsia	Variable cualitativa nominal	LD LI Transicional com ant
mm LD	mm tumorales en los cilindros del lóbulo derecho	Variable cuantitativa continua	milímetros
mm LI	mm tumorales en los cilindros del lóbulo izquierdo	Variable cuantitativa continua	milímetros
Estadio Biopsia	Estadio clínico tras la biopsia	Variable cualitativa ordinal	T1c T2a T2b T3b
Vía de PR	Vía abordaje quirúrgico	Variable cualitativa dicotómica	Abierta/Laparoscópica
Gleason pieza quirúrgica	Grado de Gleason en la pieza de prostatectomía radical (PR)	Variable cualitativa ordinal	Indeterminado 5 (2+3) 5 (3+2) 6 (3+3) 7 (3+4) 7 (4+3) 8 (3+5) 8 (4+4) 8 (5+3)
GL pieza agrupado	Grado de Gleason en la pieza de prostatectomía radical agrupado	Variable cualitativa ordinal	Indeterminado: 0 Bajo grado (≤ 6): 1 Grado intermedio (= 7): 2 Alto grado (≥ 8): 3
Grupos ISUP del Gleason en pieza	Clasificación de Gleason en pieza según ISUP	Variable cualitativa ordinal	Grupo 1 - Gleason ≤ 6 Grupo 2 - Gleason 7 (3+4) Grupo 3 - Gleason 7 (4+3) Grupo 4 - Gleason 8
Localización Tm pieza	Localización del tumor detectado en la pieza quirúrgica	Variable cualitativa nominal	LD / LI / LD + LI / LD + LI + com ant / LD + LI + trans + com ant / LD + trans + LI / LI + com ant / LI + LD + VSI
Uni/bilateral Tm pieza	Unilateralidad o bilateralidad del tumor detectado en la pieza quirúrgica	Variable cualitativa dicotómica	Unilateral/Bilateral
Área más afectada pieza	Área anatómica con mayor proporción de tumor en la pieza	Variable cualitativa nominal	LD LI com ant

Nombre de la variable	Descripción	Tipo	Medida
Estadio patológico	Estadio patológico en la pieza de prostatectomía	Variable cualitativa ordinal	T2a T2b T2c T3a T3b T4
Márgenes quirúrgicos	Presencia de márgenes quirúrgicos afectados o no por el tumor	Variable cualitativa dicotómica	Positivos/Negativos
Afectación Margen qx (3)	Extensión de afectación de los márgenes quirúrgicos	Variable cualitativa dicotómica	Negativos Unifocal Multifocal
Afectación extraprostática	Afectación objetivable en el análisis anatómico-patológico de los tejidos extraprostáticos (tumores localmente avanzados (T3a-T4))	Variable cualitativa dicotómica	sí/no
Infiltración perineural	Presencia de infiltración perineural en la pieza quirúrgica	Variable cualitativa dicotómica	sí/no
LDN (4)	Realización de linfadenectomía en caso de indicación	Variable cualitativa dicotómica	sí/no
PSA post-PR	Valor de PSA tras la cirugía (determinado al mes de la PR)	Variable cuantitativa continua	0 - 2
Progresión BQ (5)	Progresión bioquímica del PSA tras la PR (PSA > 0,2 en dos determinaciones consecutivas)	Variable cualitativa dicotómica	sí/no/indeterminado
Tiempo PBQ < o > 12 m	Tiempo de progresión BQ < o > 12 meses	Variable cualitativa dicotómica	< 12 m / > 12 m
RT rescate	Valoración de si el paciente ha precisado tratamiento con radioterapia de rescate o no	Variable cualitativa dicotómica	sí/no
Respuesta tras RT (6)	Si la respuesta ha sido favorable tras la radioterapia o no	Variable cualitativa dicotómica	Buena
PR + RT coady	Prostatectomía + radioterapia coadyuvante en los tumores de alto riesgo	Variable cualitativa dicotómica	sí/no
Tº HT	Tiempo de tratamiento con hormonoterapia	Variable cuantitativa discreta	Meses
Tipo HT	Tipo de tratamiento con Hormonoterapia	Variable cualitativa dicotómica	Precoz / Diferida
Incontinencia	Presencia de incontinencia de orina	Variable cualitativa ordinal	No / Leve / Severa
DE	Presencia de disfunción eréctil	Variable cualitativa dicotómica	Sí / No / Previa

- (1) **Grado de Gleason:** El valor de "indeterminado" significa que no se ha podido determinar el Gleason en la biopsia o en la pieza quirúrgica debido a la escasez de células tumorales (los anatómo-patólogos suelen informarlo como "*aisladas células sospechosas de malignidad que no permiten determinar el grado de Gleason*"). Por otro lado, el grado de Gleason en el Cáncer de próstata se puede reagrupar en tumor de bajo grado (Gleason \leq 6), tumor de grado intermedio (Gleason = 7) y tumor de alto grado (Gleason \geq 8).
- (2) Según la clasificación de la ISUP lo hemos agrupado para poderlo analizar.
- (3) **Afectación de márgenes quirúrgicos:**
- Unifocales: Afectación de una única área.
 - Multifocales: Más de un área afecta.
- (4) Todas las linfadenectomías (LDN) realizadas en los pacientes que tenían indicación resultaron negativas.
- (5) **Progresión bioquímica:** Valor "*indeterminado*" para aquellos pacientes que se trataron con radioterapia coadyuvante justo tras la cirugía debido al alto riesgo de enfermedad extraprostática que presentaban (valorando el grado de Gleason en la pieza, niveles de PSA, márgenes quirúrgicos positivos, etc., entre otros factores de mal pronóstico ya conocidos).
- (6) Todos los pacientes incluidos en el estudio tratados con RT posterior a la cirugía han tenido buena respuesta durante el tiempo de seguimiento.

5.7 Búsqueda Bibliográfica

Los datos bibliográficos se han obtenido a partir de la consulta online de textos científicos obtenidos en las bases de datos bibliográficas PubMed (336), Scopus (337) y Cochrane Library (338).

La revisión de los artículos ha consistido en la obtención de los datos más actuales y los más relevantes acerca de la epidemiología, diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata, seleccionándolos y ordenándolos por subtemas tratados y nivel de relevancia.

Para toda la gestión bibliográfica se ha utilizado la herramienta Mendeley, la cual facilita la organización de las referencias bibliográficas ordenándolas automáticamente según el orden de citación en el texto, permitiendo leer los artículos de manera off-line, entre otras importantes funciones (339).

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

Se han analizado 142 pacientes que fueron diagnosticados e intervenidos de cáncer de próstata en nuestro hospital durante un periodo de estudio observado de cinco años, desde junio de 2009 hasta junio de 2014.

La mediana de edad de los pacientes fue de 61 años (RIQ: 57-65 años), siendo el paciente más joven de 43 años y el mayor de 72 años. El 91,5% de los pacientes presentaba al diagnóstico en consultas tacto rectal normal con una distribución del grado según tamaño prostático del 45,8% grado I, 45,1% grado II y 9,2% grado III. Hubo doce pacientes que presentaron tacto rectal sospechoso de malignidad con nódulo palpable.

La mediana de PSA prebiopsia fue de 7,04 (RIQ: 5,35-10,04) y el 75,4% de los pacientes presentaban niveles de PSA ≤ 10 ng/dl. La mediana del cociente PSA libre/PSA total fue 0,10 (RIQ: 0,08 - 0,13) y el 96,5% de los pacientes presentaban cocientes $\leq 0,20$. El 97,2% tenía una densidad de PSA $\geq 0,15$ en el momento del diagnóstico.

Al 21% de los pacientes se les había realizado una o varias biopsias previas (Rango: 0-3) resultando negativas para cáncer, de las cuales el 9,2% eran informadas con diagnóstico de atipia. En cuanto al tipo de biopsia realizada, al 90% de los pacientes se les realizó biopsias ambulatorias (aleatorias normalizadas) y al 10% restante biopsia por saturación. La mediana del volumen prostático medido mediante ecografía transrectal fue 30,5 cc (RIQ: 24-42 cc).

A continuación, se detalla en la Tabla 10 la descripción de algunas de las características del estudio.

Tabla 10. Características clínicas del estudio

Variables		n (%)
TR	I	65 (45,8%)
	II	64 (45,1%)
	III	13 (9,2%)
TR-Nódulo	no	130 (91,5%)
	sí	12 (8,5%)
AP Prostatitis	no	111 (78,7%)
	sí	30 (21,3%)
AP previo de Atipia	no	129 (90,8%)
	sí	13 (9,2%)
ECO-Bp (tipo)	Ambulatoria	128 (90,1%)
	Saturación	14 (9,9%)
PSAD \geq 0,15	no	4 (2,8%)
	sí	138 (97,2%)
Nódulos - biopsia	no	96 (67,6%)
	sí	46 (32,4%)
Calcificaciones	no	128 (90,1%)
	sí	14 (9,9%)
Vía de PR	Abierta	53 (37,3%)
	Laparoscópica	89 (62,7%)
PSA.prebiopsia.10	\leq 10	107 (75,4%)
	$>$ 10	35 (24,6%)
coc.020	\leq 0,20	137 (96,5%)
	$>$ 0,20	5 (3,5%)
Variables		Mediana (P25;P75) mín;máx
% cáncer biopsia		25 (10;40,25) 0,10;90
PSA prebiopsia		7,04 (5,35;10,05) 3,18;29
coc		0,10 (0,08;0,13) 0,04;0,38

Variables	n (%)
Vol. Total próstata (cc)	30,50 (24;42) 14;73
Densidad de PSA	0,22 (0,16;0,31) 0;1
Edad	61 (57;65) 43;72
mm cilindros totales áreas afectas	50 (33;70) 13;197
mm LD	2,62 (0;10,06) 0;66,5
mm LI	2,32 (0;11,02) 0;71,5
mm totales afectos	7,04 (5,35;10,05) 3,18;29
PSA post-PR	30,50 (24;42) 14;73

Cuando se analizó la correlación entre los grados de Gleason en la biopsia y en la pieza de prostatectomía, se detectó lo siguiente:

- El grado de Gleason más frecuente tanto en las muestras de biopsia como en las piezas quirúrgicas de prostatectomía radical fue el Gleason 6(3+3), constituyendo el 62,7% de los pacientes en las biopsias y el 41,5% de los casos en las piezas quirúrgicas.
- Un 29,58% de los pacientes sufrieron infragradación con la biopsia. Con ello nos referimos a los pacientes que presentaban un mayor grado de Gleason en la pieza de prostatectomía radical que en la biopsia. Dicha infragradación se observó sobre todo en pacientes con Gleason 7 en la pieza de prostatectomía radical, resultando infragradados en este nivel 39 pacientes con la biopsia (Tabla 11).

Tabla 11. Grado de Gleason en biopsia y pieza quirúrgica

		Gleason pieza quirúrgica								Total	
		indeterminado	5 (2+3)	5 (3+2)	6 (3+3)	7 (3+4)	7 (4+3)	8 (3+5)	8 (4+4)		8 (5+3)
Gleason Biopsia	ind.	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6
	5 (3+2)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2
	6 (3+3)	1	1	0	51	29	7	0	0	0	89
	7 (3+4)	0	0	0	2	17	2	1	1	0	23
	7 (4+3)	0	0	0	1	6	6	0	0	1	14
	8 (3+5)	0	0	0	0	0	0	4	0	0	4
	8 (4+4)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2
	8 (5+3)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	9 (4+5)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Total		1	1	1	59	54	16	6	2	2	142

En cuanto a la distribución del grado tumoral de Gleason agrupado, resultó que el 64,1% de los tumores en biopsia eran de bajo grado (Gleason ≤ 6), el 26,05% eran de grado intermedio (Gleason = 7) y el 5,6% eran tumores de alto grado (Gleason ≥ 8). El 4,25% restante era Gleason indeterminado. La distribución de los grados en las piezas quirúrgicas fue del 42,9% para los tumores de bajo grado, del 49,3% para los de grado intermedio y del 7,1% para los de alto grado. Tan solo el 0,7% fue Gleason indeterminado en la pieza.

La distribución en biopsia y pieza quirúrgica, teniendo en cuenta la clasificación en grupos pronósticos por la ISUP 2014 / OMS 2016 (Tabla 12), es la siguiente (Figura 18):

Tabla 12. Grado ISUP según grupos pronósticos

Grado de Gleason	Grado ISUP
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4) / 8 (3+5) / 8 (5+3)	4
9-10	5

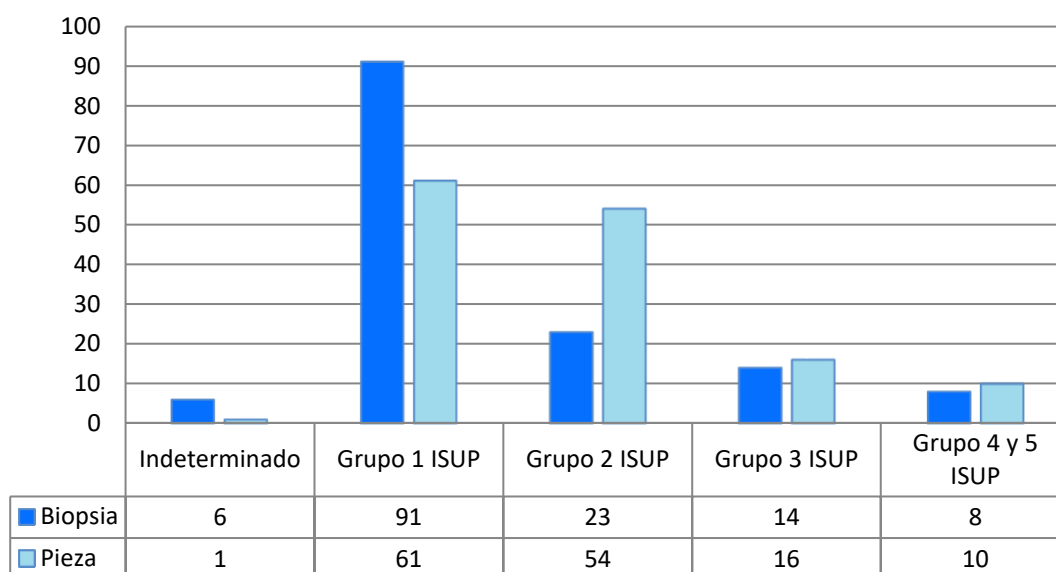


Figura 18. Distribución del grado ISUP en biopsia y pieza quirúrgica

Con respecto al estadio clínico, el 99,3% de los pacientes presentaban estadio localizado en la biopsia (T1c 75,4%, T2a 23,9%). Tan solo un paciente presentó estadio localmente avanzado en la biopsia (T3b).

El estadio localizado se confirmó en el 90,1% de los pacientes con la pieza, siendo el estadio patológico T2c el más frecuente con el 75,4% de los casos. El 9,9% de los tumores estaban en estadios localmente avanzados en la pieza (T3-T4).

En cuanto a la lateralidad del tumor detectada en la biopsia, el 66,9% de los tumores se localizaron en un solo lóbulo (unilaterales) con la biopsia mientras que el 33,1% restante presentaba afectación de ambos lóbulos (bilaterales). Respecto a

la lateralidad en la pieza quirúrgica, solo un 14,8% de los tumores resultaron unilaterales frente al 85,2% que eran bilaterales (Tabla 13).

Solamente en un 46,4% del total de pacientes (66 pacientes) coincidió la lateralidad observada entre biopsia y pieza quirúrgica. La mayor discordancia radica en que el 78% de los tumores clasificados como unilaterales en la biopsia fueron realmente bilaterales una vez analizadas las piezas quirúrgicas. Tan solo el 22,1% de los tumores clasificados como unilaterales en la biopsia se confirmaron como tales en las piezas quirúrgicas; en cambio, el total de tumores clasificados como bilaterales en biopsia se confirmaron como tales en la pieza.

Tabla 13. Lateralidad del tumor en biopsia y pieza quirúrgica

			Lateralidad Tm pieza		Total
			unilateral	bilateral	
Lateralidad Tm biopsia	unilateral	Recuento	21	74	95
		% dentro de Lateralidad Tm biopsia	22,1%	77,9%	100%
	bilateral	Recuento	0	47	47
		% dentro de Lateralidad Tm biopsia	0%	100%	100%
Total	Recuento		21	121	142
	% dentro de Lateralidad Tm biopsia		14,8%	85,2%	100%

El 52,8% de los pacientes presentaron márgenes quirúrgicos positivos. El 62,7% de esos márgenes quirúrgicos eran unifocales (*un solo foco que contacta con el margen de resección en la pieza*) mientras que el 37,3% restante eran multifocales (o extensos). El 10% de los pacientes presentaron extensión extraprostática en el análisis de la pieza quirúrgica.

El 48% de los pacientes con algún tipo de afectación en los márgenes quirúrgicos progresó bioquímicamente durante el seguimiento en consultas (tiempo medio de

seguimiento 81,72 meses (6 años y 9 meses)). El mayor tiempo de seguimiento fue de 108 meses (9 años) y el menor de 48 meses (4 años).

Entre los pacientes que progresaron (39 pacientes), el 56,4% lo hizo durante el primer año tras la cirugía (progresión precoz) frente al 43,6% que lo hizo en años posteriores a la misma (progresión tardía). El 92% de los pacientes que progresaron bioquímicamente presentaba algún tipo de afectación de márgenes quirúrgicos en la pieza y el 46,2% infiltración perineural. No se pudo valorar adecuadamente la progresión en los pacientes que presentaban afectación extraprostática ya que el 60% de ellos recibió RT adyuvante a la cirugía sin esperar a la progresión (a este grupo de pacientes los clasificamos como *indeterminados* en cuanto a progresión bioquímica (12/20)). Sí se puede destacar que entre los pacientes seguidos en consultas sin RT adyuvante y con afectación extraprostática en la pieza, un 75% progresó durante el seguimiento precisando entonces RT de rescate (Tabla 14).

Tabla 14. Afectación margen quirúrgico y progresión bioquímica

			Progresión Bioquímica			Total
			no	sí	indeterminado	
Afectación de Márgenes Qx	Negativos	Recuento	64	3	0	67
		% Afect. Mqx	95,5%	4,5%	0%	100%
	Unifocal	Recuento	22	21	4	47
		% Afect. Mqx	46,8%	44,7%	8,5%	100%
	Multifocal	Recuento	5	15	8	28
		% Afect. Mqx	17,9%	53,6%	28,6%	100%
Total	Recuento	91	39	12	142	
	% Afect. Mqx	64,1%	27,5%	8,4%	100%	

Un 27,5% (39/142) de los pacientes de la serie progresó, un 8,5% fue indeterminado y un 64% no progresó. Respecto a la afectación de márgenes quirúrgicos entre los 39 pacientes que progresaron bioquímicamente, el 92% presentaba afectación de márgenes quirúrgicos de algún tipo, un 54% de tipo unifocal y un 38% multifocal. Solo el 8% progresó sin tener márgenes afectados.

El 100% de los pacientes que progresaron bioquímicamente fueron tratados con radioterapia de rescate con buena respuesta clínica y control de la enfermedad hasta la fecha. Además, 4 de esos 39 pacientes fueron tratados con hormonoterapia precoz en adyuvancia con la radioterapia de rescate (con buena respuesta clínica).

Hubo 11 pacientes a los que se les realizó linfadenectomía en el momento de la cirugía, resultando todas negativas para afectación ganglionar tras el análisis anatomopatológico. Sin embargo, el 54,5% de estos pacientes presentó progresión bioquímica durante el seguimiento en consultas y el 45,5% restante se clasificó como indeterminado para progresión dado que, por otros factores de riesgo, dichos pacientes se sometieron a RT adyuvante directamente tras la cirugía.

De entre los 10 pacientes diagnosticados de tumores considerados como clínicamente insignificantes según se define en la literatura (211) (PSA \leq 10 ng/dl, Gleason \leq 6 y $<$ 3 mm de cilindros afectados en la biopsia), tan solo uno progresó bioquímicamente, el cual además presentaba afectación de márgenes quirúrgicos de manera multifocal en la pieza de prostatectomía radical.

El 56% de los pacientes presentó algún grado de disfunción eréctil (DE) tras la cirugía. La proporción de pacientes con DE previa a la cirugía era del 15%. El 47,5% de los pacientes que presentaban algún grado de DE tras la cirugía se trató con fármacos orales para la DE, el 25% con inyecciones intracavernosas de prostaglandinas y el 1% (dos pacientes) se intervinieron de colocación de prótesis de pene. Un 26,5% no deseó tratamiento específico.

Un 16% de los pacientes (23 pacientes) presentó algún grado de incontinencia al año de la cirugía. Ocho pacientes sufrieron incontinencia urinaria severa, siendo tratados quirúrgicamente siete de ellos con colocación de esfínter artificial con buena respuesta. El paciente que no se trató fue por deseo expreso.

Siete pacientes fueron intervenidos endoscópicamente de esclerosis cervical post-prostatectomía (cinco de ellas por vía abierta y dos laparoscópica).

Tras la descripción completa de los datos, procedemos a la realización de dos amplios estudios para analizar la influencia de los parámetros *porcentaje de cáncer y milímetros de tumor* detectados en biopsia junto con otras características clínicas

prostáticas, en la *afectación de márgenes quirúrgicos*, así como también en la *progresión bioquímica* del tumor.

6.1 Análisis para el evento “Afectación de Márgenes Quirúrgicos”

6.1.1 Porcentaje de cáncer en biopsia y milímetros de tumor detectados

La mediana del porcentaje de cáncer en biopsia en pacientes con afectación multifocal de los márgenes quirúrgicos fue del 43,18%, el doble de las que presentaron tanto los pacientes con márgenes negativos como aquellos con afectación unifocal. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas ($p=0,001$) y las generó el subgrupo de pacientes con afectación multifocal de márgenes en la pieza frente a los negativos ($p<0,0001$) o a los unifocales ($p=0,014$) (Figura 19).

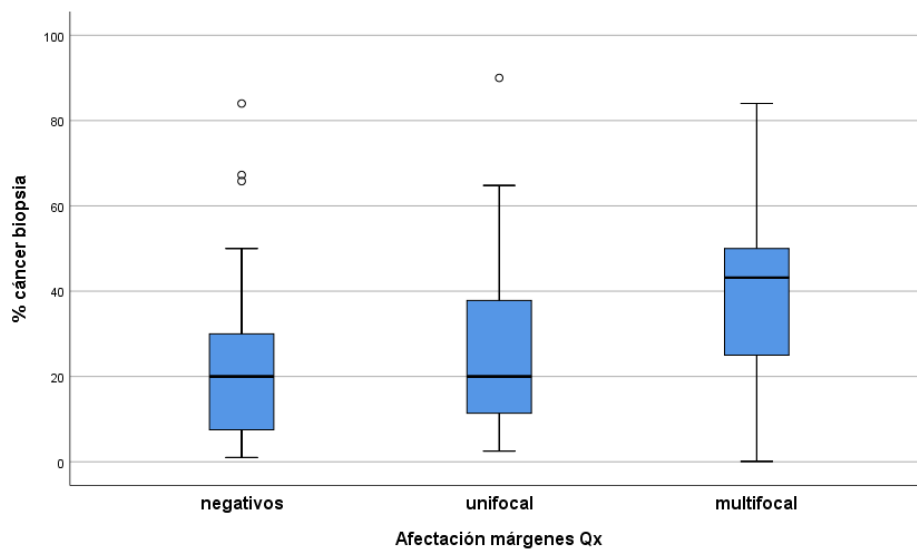


Figura 19. Relación % cáncer en biopsia y márgenes quirúrgicos en pieza

La distribución de los milímetros totales de tumor en biopsia se asoció significativamente a la afectación de márgenes quirúrgicos en la pieza ($p=0,007$). Esto se debió a la diferencia en mediana de 7,15 mm totales más de tumor detectado en los pacientes que presentaban márgenes quirúrgicos positivos multifocales respecto a los que tenían márgenes negativos ($p=0,006$) (Figura 20).

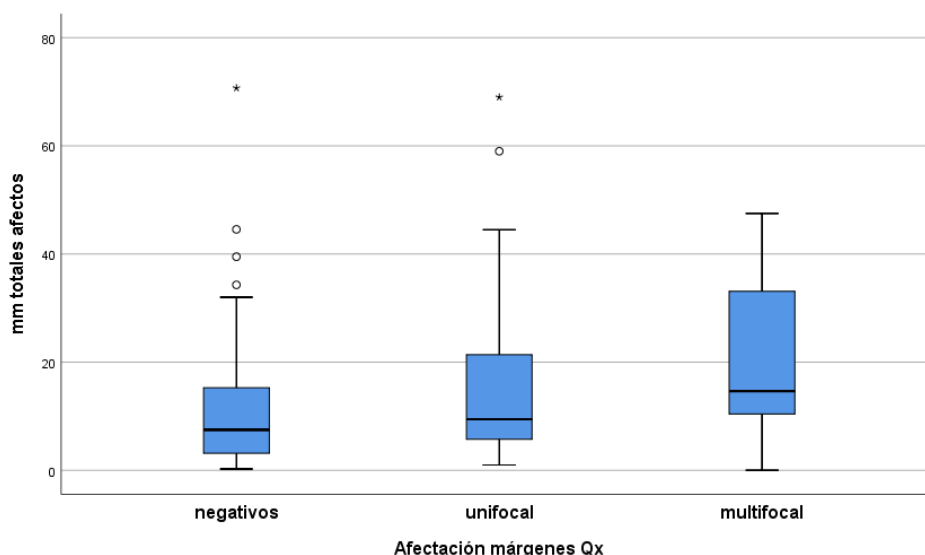


Figura 20. Relación mm totales afectos en biopsia y márgenes quirúrgicos en pieza

Al considerar la afectación de márgenes quirúrgicos unifocal o multifocal como positiva, se observaron diferencias significativas tanto en el porcentaje de cáncer ($p=0,009$) como en los milímetros totales afectos ($p=0,007$). El porcentaje de tumor mediano se estimó un 8% más elevado en el caso de afectación positiva respecto a negativa, con un IC 95% (2,4;15). La mediana de milímetros totales se estimó 4 mm mayor en el caso de positividad respecto a afectación negativa, con un IC95% (0,9; 7,15) ($p=0,009$) (Tabla 15).

Tabla 15. % de cáncer y mm totales afectos según afectación de márgenes Qx

	Afectación Márgenes Qx	n		Mediana
		Válido	Perdidos	
% cáncer biopsia	Negativos	67	0	20,00
	Unifocal o multifocal	75	0	25,00
mm totales afectos	Negativos	67	0	7,50
	Unifocal o multifocal	75	0	12,00

6.1.2 Curvas ROC. Porcentaje de cáncer y milímetros de tumor detectados en biopsia

El análisis mediante curvas ROC del porcentaje o los milímetros totales de tumor detectados en biopsia como marcadores diagnósticos de la afectación de márgenes quirúrgicos, no determinó puntos de corte precisos a partir de los cuales pudiera

inferirse claramente dicha afectación de márgenes. Ambos parámetros determinaron la misma área bajo la curva, $AUC=0,63$ con iguales intervalos de confianza, $IC95\%$ (0,54; 0,72) (Figura 21).

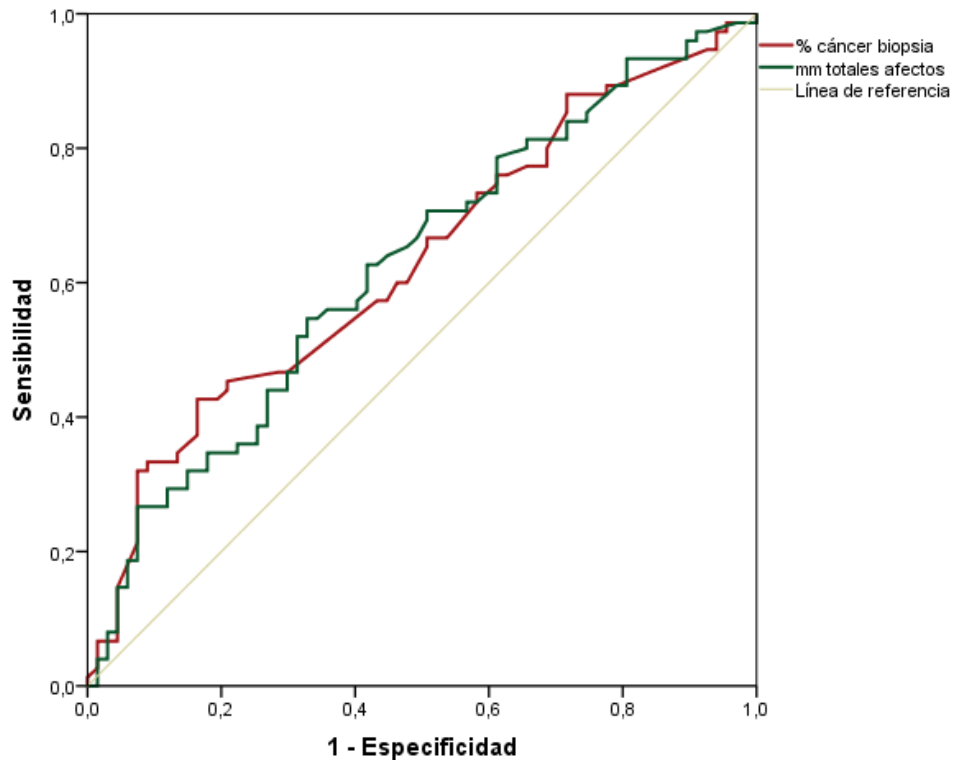


Figura 21. Curvas ROC para Afectación de márgenes quirúrgicos

6.1.3 Grado de Gleason en biopsia

La asociación entre el grado de Gleason en grupos pronósticos según la ISUP 2014/ WHO (OMS) 2016 y la afectación de márgenes quirúrgicos, no resultó estadísticamente significativa ($p=0,079$), debido probablemente a que solo 8 pacientes tuvieron un alto grado Gleason en la muestra $Gleason \geq 8$ (Grupos 4 y 5 de la ISUP). La lectura de la tabla interpretando los residuos estadísticos indicó claramente que un $Gleason \leq 6$ se asocia a no afectación de márgenes en un 50%; un grado 7(4+3) está relacionado con afectación multifocal en un 43% y un Gleason de grado 8 o mayor se asocia a afectación unifocal en más de un 60% de los pacientes (Tabla 16).

Tabla 16. Grado de Gleason (ISUP) en biopsia y Afectación márgenes Qx

			Afectación márgenes Qx			Total	
			negativos	unifocal	multifocal		
Gleason biopsia (ISUP)	Gleason ≤ 6 - ISUP 1	Recuento	47	31	13	91	
		% ISUP	51,6%	34,1%	14,3%	100,0%	
	Gleason 7 (3+4) - ISUP 2	Recuento	10	7	6	23	
		% ISUP	43,5%	30,4%	26,1%	100,0%	
	Gleason 7 (4+3) - ISUP 3	Recuento	5	3	6	14	
		% ISUP	35,7%	21,4%	42,9%	100,0%	
	Gleason ≥ 8 - ISUP 4 y 5	Recuento	1	5	2	8	
		% ISUP	12,5%	62,5%	25,0%	100,0%	
	Total		Recuento	63	46	27	136
			% Total	46,3%	33,8%	19,9%	100,0%

Cuando se consideró la afectación de márgenes quirúrgicos como negativos/positivos (unifocal o multifocal), la asociación tampoco resultó estadísticamente significativa ($p=0,143$). Cabe destacar que el 87,5% de los pacientes con Gleason de alto grado (siete de los ocho), tenían algún grado de afectación de márgenes y un 52% de pacientes con Gleason ≤ 6 no tenía afectación alguna. El grado 7 describió algún grado de afectación de márgenes en un 60%, el subtipo 7(4+3) un 8% más que el subtipo 7(3+4) pero no marcaba verdaderamente a este evento.

6.1.4 Nivel de PSA prebiopsia

Cuando se analizó numéricamente, el nivel mediano de PSA prebiopsia resultó dos puntos más elevado para afectación de márgenes quirúrgicos positivos que con márgenes negativos, estimándose hasta en 3 puntos esta diferencia en la población ($p<0,0001$).

Los pacientes con PSA de inicio > 10 ng/ml se relacionaron en un 75% con algún tipo de afectación de márgenes quirúrgicos (unifocal o multifocal) ($p=0,004$). Este grupo de pacientes presentó tres veces más riesgo de tener márgenes quirúrgicos positivos que los pacientes con PSA menor o igual de 10 ng/ml.

No pudo analizarse el riesgo de afectación de márgenes quirúrgicos clasificando a los pacientes según niveles de PSA con corte en 20 ng/ml debido al tamaño insuficiente de pacientes en los grupos. Sí cabe resaltar que los tres pacientes que presentaban PSA > 20ng/ml al diagnóstico en nuestra serie, presentaron márgenes quirúrgicos afectados de algún tipo.

6.1.5 Otras variables analizadas

Otros parámetros analizados, como la diferente vía de acceso en la cirugía (laparoscópica o abierta), los milímetros de tumor o el porcentaje detectado en la biopsia distinguiendo por lóbulos, no mostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a márgenes quirúrgicos afectados se refiere.

Tampoco se detectaron diferencias significativas entre los pacientes que tenían AP de prostatitis o nódulos detectados en la ecografía transrectal y la afectación de márgenes quirúrgicos.

Tras el estudio univariante de cómo diferentes características tumorales influían individualmente en la afectación de márgenes quirúrgicos, se consideró a continuación el análisis conjunto de cada factor principal en estudio, el porcentaje de tumor o los milímetros totales de tumor en biopsia, controlando el efecto de algunas de aquellas potenciales características predictivas o influyentes. Para ello se ajustaron dos modelos multivariantes, uno por cada factor principal considerado, que analizaron su impacto en la afectación de los márgenes quirúrgicos.

6.1.6 Porcentaje de cáncer en biopsia para afectación de márgenes quirúrgicos

En el análisis de asociación de diversas características con la afectación de los márgenes de la pieza quirúrgica, destacó el impacto del porcentaje de tumor en la biopsia. Para controlar y ajustar la influencia de determinadas variables en esta asociación, se introducen de una vez todas las consideradas en la fase inicial de un análisis multivariado (Tabla 17).

Tabla 17. Variables consideradas en el análisis multivariado para afectación de márgenes Qx (n=136)

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	Edad	0,047	0,035	1,816	1	0,178	1,049	0,979	1,124
	PSA prebiopsia (ng/mL)	0,253	0,069	13,630	1	p<0,0001	1,288	1,126	1,473
	% cáncer biopsia	0,030	0,012	5,828	1	0,016	1,030	1,006	1,055
	GL.biopsia (>G2/≤G2)	-0,063	0,619	0,010	1	0,919	0,939	0,279	3,159
	Nódulos biopsia (sí/no)	0,008	0,436	p<0,0001	1	0,986	1,008	0,429	2,368
	Vol. Total próstata (cc)	-0,039	0,017	5,185	1	0,023	0,961	0,929	0,995
	Constante	-4,182	2,219	3,551	1	0,060	0,015		

El modelo multivariante identificó en su fase final el nivel de PSA prebiopsia, el volumen prostático total y el porcentaje de cáncer en biopsia como características independientes asociadas significativamente a la afectación de márgenes quirúrgicos en la pieza (Tabla 18).

Tabla 18. Variables en el ajuste multivariado final para afectación de márgenes qx (n=136)

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 3	PSA prebiopsia (ng/mL)	0,258	0,068	14,367	1	p<0,0001	1,294	1,133	1,479
	% cáncer biopsia	0,028	0,011	6,654	1	0,010	1,029	1,007	1,051
	Vol. Total próstata (cc)	-0,037	0,017	4,700	1	0,030	0,964	0,932	0,996
	Constante	-1,377	0,719	3,666	1	0,056	0,252		

La interpretación de estos resultados es la siguiente:

- Un aumento de 5 unidades del nivel de PSA prebiopsia triplica el riesgo de tener afectación de márgenes quirúrgicos, de tal manera que por cada 10 unidades de incremento el riesgo se multiplica por trece.

- Un incremento de 20cc del volumen prostático total reduce a la mitad la probabilidad de tener afectación de márgenes quirúrgicos.
- Un incremento del 25% del porcentaje de tumor detectado en la biopsia, duplica el riesgo de tener márgenes quirúrgicos afectos.

6.1.7 Milímetros totales de tumor en biopsia para afectación de márgenes quirúrgicos

Con un procedimiento análogo al anterior se estudió el parámetro milímetros de cilindros totales afectos de tumor detectados en la biopsia como factor predictivo de afectación de márgenes quirúrgicos. Las variables de partida consideradas inicialmente en el análisis multivariado aparecen en la Tabla 19.

Tabla 19. Variables consideradas en el análisis multivariado para afectación de márgenes Qx (n=136)

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1								
Edad	0,046	0,035	1,675	1	0,196	1,047	0,977	1,122
PSA prebiopsia (ng/mL)	0,252	0,069	13,432	1	p<0,0001	1,286	1,124	1,471
mm totales afectos	0,035	0,017	4,281	1	0,039	1,036	1,002	1,071
GL.biopsia (>G2/≤G2)	0,039	0,606	0,004	1	0,949	1,040	0,317	3,411
Nódulos biopsia (sí/no)	0,203	0,416	0,239	1	0,625	1,226	0,543	2,768
Vol. Total próstata (cc)	-0,039	0,017	5,222	1	0,022	0,962	0,930	0,994
Constante	-3,875	2,221	3,044	1	0,081	0,021		

El modelo multivariante identificó en su fase final el nivel de PSA prebiopsia, el volumen prostático total y los milímetros totales afectos de tumor en biopsia como características independientes asociadas significativamente a la afectación de márgenes quirúrgicos en la pieza (Tabla 20).

Tabla 20. Variables en el ajuste multivariado final para afectación de márgenes qx (n=136)

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 3	PSA prebiopsia (ng/mL)	0,260	0,068	14,492	1	P<0,0001	1,297	1,135	1,483
	mm totales afectos	0,035	0,016	4,893	1	0,027	1,036	1,004	1,068
	Vol. Total próstata (cc)	-0,038	0,017	4,992	1	0,025	0,963	0,932	0,995
	Constante	-1,117	0,685	2,658	1	0,103	0,327		

La interpretación de estos resultados es muy semejante a la anterior:

- Un aumento de 5 unidades en el nivel de PSA prebiopsia triplica el riesgo de tener afectación de márgenes quirúrgicos, de tal manera que por cada 10 unidades de incremento el riesgo se multiplica por trece.
- Un incremento de 20cc del volumen prostático total reduce a la mitad la probabilidad de tener márgenes quirúrgicos afectados.
- Un incremento de 20mm en los milímetros totales afectos de tumor en la biopsia, duplica el riesgo de tener márgenes quirúrgicos afectados.

Cabe destacar y se constata que los parámetros nivel de PSA *prebiopsia* y *volumen prostático* generan exactamente el mismo riesgo de márgenes quirúrgicos afectados en los dos modelos predictivos construidos: considerando de inicio el porcentaje de tumor existente en la biopsia o bien, los milímetros totales de tumor en la misma.

Los resultados mostraron que tanto el *porcentaje total de tumor en biopsia* como los *milímetros totales afectos* detectados en ella, son factores predictivos de la afectación de márgenes quirúrgicos en cáncer de próstata, independientemente del nivel de PSA prebiopsia y el volumen prostático.

6.2 Análisis para el evento “Progresión Bioquímica”

Tras el análisis de la influencia de los parámetros *porcentaje de cáncer* y *milímetros de tumor detectados en biopsia* en la afectación de márgenes quirúrgicos controlando otras características prostáticas, se realizó de manera análoga este estudio para el otro evento de nuestro trabajo, la progresión bioquímica del tumor.

6.2.1 Porcentaje de cáncer en la biopsia y milímetros de tumor detectados

La distribución del porcentaje de cáncer observado en la biopsia de los pacientes que progresaron bioquímicamente fue del 30%, del 17,5% en los que no progresaron y del 45,3% en los indeterminados, resultando significativas estas diferencias ($p < 0,0001$). Los pacientes que no progresaron son los que difirieron significativamente de los que sí lo hicieron o fueron indeterminados para progresar ($p = 0,006$ y $p < 0,0001$), respectivamente.

La distribución de los milímetros totales de tumor afectos en la biopsia se asoció de manera significativa a progresión bioquímica ($p < 0,0001$). Inicialmente, las diferencias entre los pacientes que progresaron o fueron indeterminados y los que no lo hicieron resultaron significativas con 6 mm y 26 mm, respectivamente ($p = 0,007$ y $p = 0,001$) (Tabla 21).

Tabla 21. Mm y % total de tumor en biopsia según progresión BQ

PROGRESIÓN BQ		n	Mínimo	Máximo	P25	Mediana	P75
% cáncer biopsia	no	91	1	84	7,40	17,50	30
	sí	39	0,10	90	15	30	50
	indeterminado	12	10	84	38,12	45,33	57,50
mm totales afectos	no	91	0,26	70,70	3	7,50	14,15
	sí	39	0,03	59	7	13,20	25,95
	indeterminado	12	3,00	69	12,15	33,37	42,79

Al considerar a los pacientes indeterminados como que progresan, siendo “indeterminado” el paciente que tras la cirugía es considerado de alto riesgo para

progresión y tratado directamente con RT adyuvante, también resultó significativa la diferencia, tanto en porcentaje de tumor ($p < 0,0001$) con una diferencia mediana estimada del 15% a favor de la progresión y un IC 95% (8; 22), como en milímetros totales afectados ($p < 0,0001$), con una diferencia mediana estimada de 7,05 mm a favor de la progresión y un IC 95% (3,85; 11,6).

6.2.2 Curvas ROC. Porcentaje de cáncer y milímetros de tumor en biopsia

El análisis mediante curvas ROC del porcentaje total o los milímetros totales de tumor detectados en biopsia como marcadores diagnósticos de progresión bioquímica, no determinó en ninguno de los dos casos un punto de corte preciso para poder inferir la progresión. Ambos parámetros determinaron un área bajo la curva $AUC = 0,72$ con IC95% (0,62; 0,80) (Figura 22).

Cuando estos parámetros se analizaron como marcadores de la afectación de márgenes quirúrgicos sucedió lo mismo. Con todo, la observación de las áreas bajo la curva estableció que ambos parámetros son mejores marcadores predictivos de la progresión bioquímica que de la afectación de márgenes quirúrgicos.

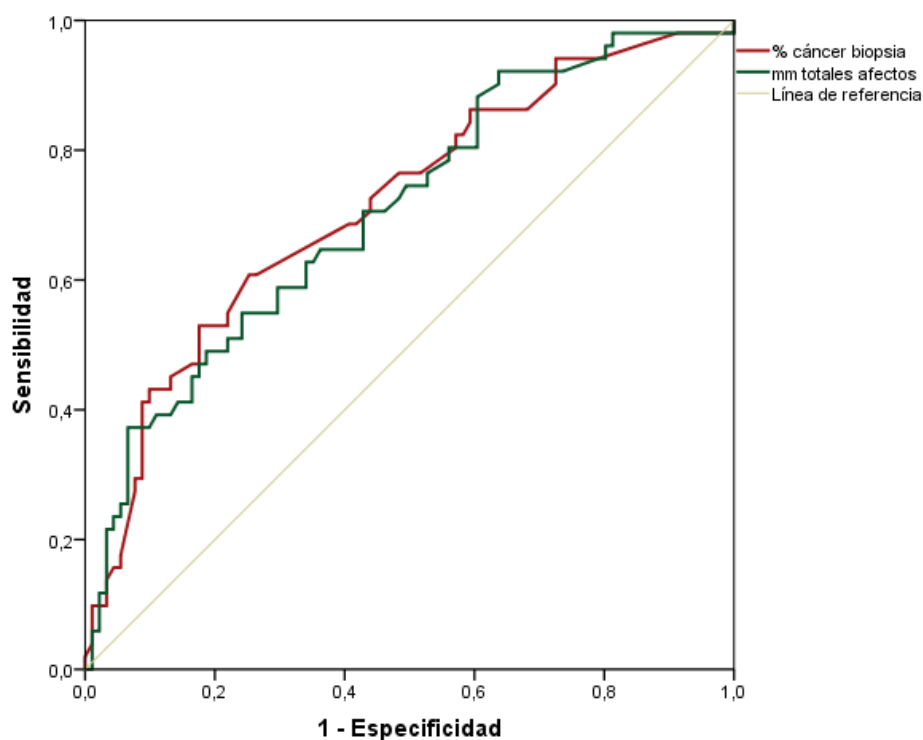


Figura 22. Curvas ROC para progresión bioquímica

6.2.3 Grado de Gleason en pieza quirúrgica

La asociación entre el grado de Gleason en la pieza quirúrgica y el riesgo de progresión bioquímica o indeterminada fue positiva ($p < 0,0001$). Un grado de Gleason 6 o inferior se asoció a no progresión en un 75%, mientras que un grado 8 o mayor se asoció completamente a progresión en nuestra serie. Cabe destacar que el grado de Gleason 7(4+3) presentó progresión en casi un 60% frente a solo el 30% del grado 7(3+4) (Tabla 22).

Tabla 22. Grado Gleason en pieza quirúrgica y progresión BQ

			PROGRESIÓN BQ		Total
			no	sí o indet.	
Gleason pieza (ISUP)	Gleason ≤ 6 - ISUP 1	Recuento	46	15	61
		% ISUP	75,4%	24,6%	100%
	Gleason 7 (3+4) - ISUP 2	Recuento	37	17	54
		% ISUP	68,5%	31,5%	100%
	Gleason 7 (4+3) - ISUP 3	Recuento	7	9	16
		% ISUP	43,8%	56,3%	100%
	Gleason ≥ 8 - ISUP 4 y 5	Recuento	0	10	10
		% ISUP	0,0%	100%	100%
	Total	Recuento	90	51	141
		% Total	63,8%	36,2%	100%

Al considerar el grado de Gleason según Gleason $\leq 7(3+4)$ (Grado ≤ 2 de la ISUP) o Gleason $\geq 7(4+3)$ (Grado ≥ 3 ISUP), resultó que un grado $\leq 7(3+4)$ se asoció a no progresión en un 72% de los pacientes mientras que un grado $\geq 7(4+3)$ se asoció a progresión bioquímica o indeterminada en un 72% ($p < 0,0001$). Esto se tradujo en la estimación de 7 veces más riesgo de progresión para tumores con grado de Gleason $\geq 7(4+3)$ (Grado ≥ 3 ISUP), con un IC95% (2,7;18,3).

6.2.4 Nivel de PSA prebiopsia

En cuanto al nivel de PSA al diagnóstico, se observó que los pacientes que presentaban un nivel menor o igual a 10 ng/ml, progresaron solo en un 29% de los casos mientras que los que lo presentaban por encima de 10 lo hicieron en un 57%

($p=0,004$). Esto se traduce en un riesgo de progresión tres veces mayor para aquellos pacientes con $PSA \geq 10$ ng/ml, OR de 3.3 y un IC95% (1.5-7.2).

No pudo analizarse el riesgo de progresión bioquímica clasificando a los pacientes según niveles de PSA con corte en 20 ng/ml debido al tamaño insuficiente de pacientes en los grupos. Cabe resaltar que los tres pacientes que presentaban $PSA > 20$ ng/ml al diagnóstico en nuestra serie, presentaron progresión BQ.

6.2.5 Estadio patológico

Aquellos casos con un alto estadio patológico (T3-T4) se asociaron a progresión bioquímica en un 85,7% (12/14) mientras que el estadio localizado lo hizo a no progresión en un 69,5% ($p<0,0001$). Esto se traduce en un riesgo 14 veces más elevado de progresión BQ en pacientes con altos estadios patológicos frente a pacientes con estadios localizados. En este estudio, los pacientes con estadio patológico T3-T4 constituían solo un 10% de la muestra.

6.2.6 Afectación márgenes quirúrgicos

La incidencia de progresión bioquímica según la afectación de márgenes quirúrgicos de la pieza de prostatectomía radical fuera negativa, unifocal o multifocal, mostró diferencias estadísticamente significativas ($p<0,0001$). La afectación unifocal o multifocal se asoció a progresión en un 45% y un 54% respectivamente, mientras que la no afectación de márgenes se asoció a no progresión en un 96% (Figura 23).

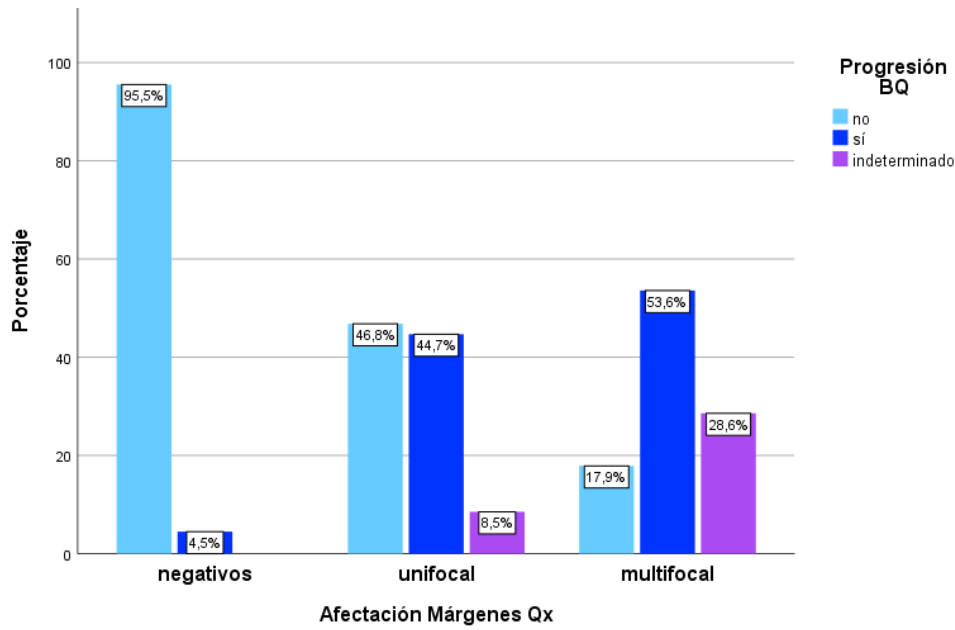


Figura 23. Progresión BQ según afectación márgenes quirúrgicos

Al considerar a los 12 pacientes indeterminados para progresión (8,5% de la serie) como que progresaron resultó que la no afectación de márgenes se siguió asociando a no progresión en un 96%, mientras que la afectación unifocal o multifocal se asoció a progresión en un 50% y un 80%, respectivamente (Figura 24).

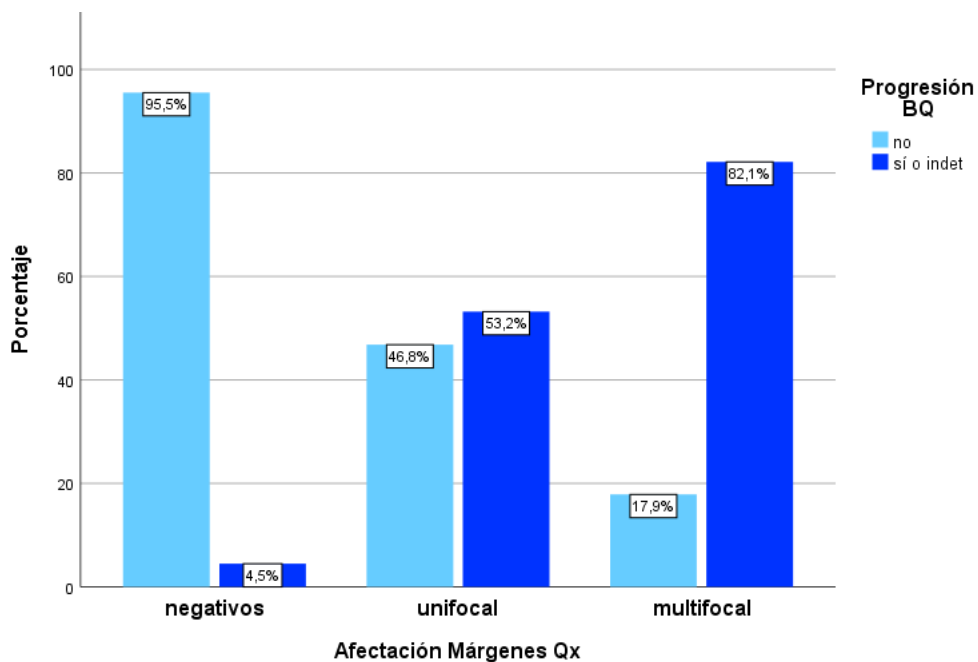


Figura 24. Progresión BQ + indeterminados según afectación de márgenes quirúrgicos

Considerando la afectación de márgenes como negativa o positiva (unifocal o multifocal) y la progresión indeterminada como progresión, la incidencia de progresión BQ fue quince veces más elevada en pacientes con afectación que en pacientes sin ella (Tabla 23).

Tabla 23. Afectación Márgenes Qx y Progresión BQ

			Progresión BQ		Total
			no	sí o indet.	
Afectación Márgenes Qx	Negativos	Recuento	64	3	67
		% Afect. Mqx	95,5%	4,5%	100%
	Unifocal o multifocal	Recuento	27	48	75
		% Afect. Mqx	36%	64%	100%
Total		Recuento	91	51	142
		% Total	64,1%	35,9%	100%

6.2.7 Infiltración perineural

La presencia de infiltración perineural se asoció a progresión BQ en el 66,7% de los pacientes y el 75,7% de los pacientes sin infiltración no progresó ($p < 0,0001$). En consecuencia, pacientes con infiltración perineural en la pieza de prostatectomía radical respecto a los que no la tenían presentaron seis veces más riesgo de progresar bioquímicamente.

El análisis univariante realizado nos ha permitido examinar la influencia de características analíticas en la progresión bioquímica del tumor. A continuación, se consideró el análisis conjunto de cada factor principal en estudio, el porcentaje de tumor o los milímetros totales de tumor en biopsia, controlando el efecto de potenciales características influyentes o predictivas de la progresión. Para ello se ajustaron dos modelos multivariantes, uno por cada factor principal considerado, que analizaron su impacto en la progresión bioquímica del tumor.

6.2.8 Porcentaje de cáncer en biopsia para progresión bioquímica

El impacto del porcentaje o los milímetros totales de tumor en biopsia en la progresión bioquímica del tumor destacó en el estudio de asociación realizado. Para controlar y ajustar la influencia de algunas características clínicas en esta asociación, se introducen de una vez todas las consideradas inicialmente en el análisis multivariado (Tabla 24).

Tabla 24. Variables consideradas en el análisis multivariante para progresión BQ (n=140)

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1								
PSA prebiopsia	<0,0001	0,069	<0,0001	1	0,998	1,000	0,873	1,145
% cáncer biopsia	0,034	0,014	5,926	1	0,015	1,034	1,007	1,063
GL.pieza.qx (>G2/≤G2)	2,546	0,902	7,967	1	0,005	12,753	2,177	74,704
Estadio patológico (ext/local)	1,116	0,920	1,469	1	0,225	3,051	0,502	18,527
Afect.márg.qx (sí/no)	3,873	0,890	18,944	1	p<0,0001	48,076	8,405	274,989
Infiltración perineural (sí/no)	1,359	0,572	5,644	1	0,018	3,890	1,268	11,932
Constante	-5,251	1,088	23,306	1	p<0,0001	0,005		

El modelo multivariante final expresó como características independientes asociadas significativamente a progresión bioquímica del tumor el incremento del porcentaje total de tumor en biopsia, un grado de Gleason 7(4+3) o mayor, la afectación positiva de márgenes quirúrgicos y la presencia de infiltración perineural (Tabla 25).

Tabla 25. Variables en el ajuste multivariado final para progresión BQ (n=140)

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 4	% cáncer biopsia	0,033	0,013	6,252	1	0,012	1,034	1,007	1,061
	GL.pieza.qx (>G2/≤G2)	2,504	0,845	8,786	1	0,003	12,230	2,335	64,046
	Afect.márg.qx (pos/neg)	4,009	0,861	21,689	1	p<0,0001	55,099	10,195	297,783
	Infiltr. perineural (sí/no)	1,452	0,559	6,752	1	0,009	4,270	1,429	12,762
	Constante	-5,257	0,997	27,811	1	p<0,0001	0,005		

Estos resultados tienen la siguiente interpretación:

- Un incremento del 20% del porcentaje de tumor detectado en la biopsia del paciente duplica el riesgo de progresión bioquímica del tumor.
- Un paciente del grupo ≥ 3 según la ISUP en pieza quirúrgica, multiplica por 12 el riesgo de progresión BQ del tumor.
- La afectación unifocal o multifocal de márgenes quirúrgicos multiplica por cincuenta el riesgo de progresión bioquímica del tumor.
- Tener infiltración perineural cuadruplica el riesgo de progresión bioquímica tumoral.

La afectación de márgenes quirúrgicos de la pieza es la característica que genera un mayor riesgo de progresión bioquímica del tumor.

6.2.9 Milímetros totales de tumor en biopsia para progresión bioquímica

Procediendo de manera análoga al estudio anterior se analizó el parámetro milímetros de cilindros totales afectos de tumor detectados en la biopsia como factor predictivo de progresión bioquímica tumoral. Las variables consideradas inicialmente en el análisis multivariado se muestran en la Tabla 26.

Tabla 26. Variables consideradas en el análisis multivariante para progresión BQ (n=140)

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	PSA prebiopsia	-0,003	0,070	0,002	1	0,967	0,997	0,870	1,143
	mm totales afectados	0,054	0,021	6,371	1	0,012	1,056	1,012	1,101
	GL.pieza.qx (>G2/≤G2)	2,658	0,902	8,691	1	0,003	14,266	2,437	83,508
	Estadio patológico (ext/local)	0,935	0,947	0,975	1	0,323	2,548	0,398	16,311
	Afect.márg.qx (sí/no)	4,021	0,893	20,276	1	p<0,0001	55,765	9,688	321,004
	Infiltración perineural (sí/no)	1,389	0,576	5,818	1	0,016	4,013	1,298	12,409
	Constante	-5,196	1,082	23,046	1	p<0,0001	0,006		

El modelo multivariante final expresó como características independientes asociadas significativamente a progresión bioquímica del tumor el incremento en milímetros totales afectados de tumor en biopsia, un grado de Gleason 7(4+3) o mayor, la afectación positiva de márgenes quirúrgicos y la presencia de infiltración perineural (Tabla 27).

Tabla 27. Variables en el ajuste multivariado final para progresión BQ (n=140)

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 4	mm totales afectados	0,056	0,021	7,062	1	0,008	1,057	1,015	1,101
	GL.pieza.qx (>G2/≤G2)	2,640	0,862	9,379	1	0,002	14,009	2,587	75,876
	Afect.márg.qx (sí/no)	4,137	0,871	22,545	1	p<0,0001	62,593	11,349	345,219
	Infiltración perineural (sí/no)	1,421	0,561	6,415	1	0,011	4,139	1,379	12,426
	Constante	-5,253	1,002	27,501	1	p<0,0001	0,005		

La interpretación resultante del modelo final nos indicó lo siguiente:

- Un incremento de 20mm en los milímetros totales afectos de tumor en la biopsia, triplica el riesgo de progresión bioquímica del tumor.
- Un paciente del grupo ≥ 3 según la ISUP en pieza quirúrgica, multiplica por 14 el riesgo de progresión BQ del tumor.
- Tener alguna afectación tumoral de los márgenes quirúrgicos multiplica por sesenta el riesgo de progresión bioquímica del tumor.
- La presencia de infiltración perineural multiplica por cuatro el riesgo de que progrese bioquímicamente el tumor.

La afectación de márgenes quirúrgicos de la pieza es la característica que genera un mayor riesgo de progresión bioquímica del tumor.

Los resultados muestran finalmente que tanto el *porcentaje total de tumor en biopsia* como los *milímetros totales afectos detectados en biopsia*, son factores predictivos que influyen significativamente en la progresión bioquímica del cáncer tras la cirugía de próstata, independientemente de la afectación de los márgenes quirúrgicos, el grado de Gleason y la infiltración perineural.

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

Previamente a la discusión de los resultados de esta investigación es conveniente tener en cuenta una serie de consideraciones en relación a características de los pacientes, así como al tipo de estudio y sus ventajas e inconvenientes.

Al tratarse de un estudio de cohorte retrospectivo se sabe que cuando comienza la investigación, tanto la exposición como el desenlace en estudio ya se han producido. La precisión con que ambos elementos fueron registrados en las historias de los pacientes, así como en su caso completados específicamente, como ya se comentó en el apartado de Métodos 5.5.1.3, aseguran la calidad de los registros del estudio otorgando validez y fiabilidad a sus resultados.

En los resultados de biopsias guiadas por ecografía transrectal, no pueden evitarse las limitaciones propias de una prueba de imagen que es operador dependiente (340). En ese periodo, las biopsias las realizaban dos urólogos de nuestro servicio. Aunque no se puede controlar la variabilidad interprofesional, sí se ha intentado minimizar el resto de factores a través de los criterios de inclusión, considerando únicamente los pacientes con biopsias transrectales sistemáticas (excluyendo las que iban dirigidas solo a nódulos sospechosos o áreas detectadas en la ecografía o mediante tacto rectal) y que estuvieran realizadas en nuestro servicio por esos dos urólogos, quienes cumplían los mismos esquemas de biopsias y sistemas de recogida de muestras, siguiendo los criterios de optimización de biopsias de las guías europeas de urología (*ver apartado 2.8.4.6*).

Aunque la aguja de punción permite tomar cilindros de la misma longitud y los protocolos de biopsia se han cumplido en cuanto a la toma del mismo número de cilindros por lóbulos, dicha longitud y número total de los cilindros puede variar en el informe anatomopatológico debido al posible deterioro o fragmentación de los cilindros durante la introducción en el bote con formol, en el transporte o en el propio procesamiento de las muestras. Esto dificulta la información aislada por cilindro, en cuanto a extensión del tumor e incluso el número de cilindros afectados, estando ausente y no siendo recuperable esta información en muchos de los pacientes. Dicha situación se ha tenido en cuenta para la realización de nuestro

estudio y por ello hemos unificado todos los informes anatomopatológicos según los milímetros lineales de tumor detectados en la biopsia y el porcentaje total de cáncer en la misma que sí era una información disponible de manera segura y más exacta en todos los pacientes.

La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio presentan cáncer de próstata en estadio localizado (PSA < 20 ng/ml, TR normal, Estadio patológico pT1-T2). Esto condiciona que nuestros resultados no puedan ser extrapolables a otra población de pacientes con cáncer de próstata en otros estadios.

La clasificación de los pacientes en grupos de riesgo según la ISUP ha permitido observar en nuestro estudio diferentes comportamientos según dichos grupos pronósticos pero debido al escaso número de pacientes en los grupos de alto riesgo (ISUP 4 o 5), los resultados obtenidos en esta cohorte de pacientes presentan una interpretación limitada para los mismos.

Aún con estas limitaciones, puede considerarse que nuestro estudio ha tratado de determinar con fiabilidad el comportamiento de la proporción de tumor detectada en biopsias como factor predictor del riesgo de afectación de márgenes quirúrgicos y/o de progresión bioquímica, objetivo principal de esta investigación. El tamaño muestral nos ha permitido elaborar modelos multivariantes adecuados que revelan diferencias entre pacientes que presentan afectación de márgenes quirúrgicos o progresión bioquímica y los que no, según la cantidad tumoral detectada en la biopsia, ya sea en milímetros lineales de tumor o en porcentaje total de cáncer. Aún con los resultados obtenidos, sería recomendable replicar los modelos con una muestra mayor para así ajustar más las OR resultantes y sus intervalos de confianza (IC_{95%}).

7.1 Introducción

En los últimos veinte años, la mayoría de los estudios que se han publicado han tratado de identificar los factores pronósticos clínico-patológicos en el cáncer de próstata con los que se pueda mejorar la determinación del estadio clínico de la enfermedad y, con ello, decidir la actitud más adecuada para cada paciente. A partir de sus resultados, se han diseñado diferentes nomogramas pronósticos con el objetivo de inferir de manera individual para cada paciente y según los hasta ahora considerados factores pronósticos pre y postquirúrgicos, el riesgo de recurrencia y de mortalidad cáncer específica.

La principal cuestión planteada en nuestros días una vez diagnosticado el cáncer de próstata es de qué manera se pueden distinguir clínicamente los tumores que pueden no requerir cirugía de primera elección de los que sí y, en caso de requerirla, qué grado de radicalidad precisan o cuánto de necesario serán los tratamientos adyuvantes. Para esta última cuestión, origen del planteamiento de esta tesis, lo más importante sería descubrir qué factores pretratamiento pudieran estar asociados con resultados adversos en la pieza como, por ejemplo, la afectación de márgenes quirúrgicos, y en qué medida esos hallazgos detectados en la pieza, en presencia de otros factores clínicos y patológicos, pudieran determinar la progresión bioquímica tras la cirugía, con lo cual se podrían indicar terapias adyuvantes con la finalidad de detenerla.

Se conoce que tanto el grado de Gleason en la biopsia como la concentración sérica de PSA al diagnóstico y el estadio T clínico son factores prequirúrgicos predictivos independientes de características anatomopatológicas adversas tras una prostatectomía radical, así como del riesgo de progresión bioquímica del tumor. Igualmente, se consideran factores pronósticos de progresión de la enfermedad tras la cirugía el estadio patológico, la afectación de márgenes quirúrgicos o la extensión extraprostática en la pieza (136,341).

El propósito del presente trabajo ha sido analizar la relación entre algunas características anatomopatológicas prequirúrgicas, como son los milímetros o porcentaje de cilindros afectados de tumor en la biopsia, con otras postquirúrgicas

como la afectación de los márgenes quirúrgicos en la pieza o la progresión bioquímica. Este análisis puede contribuir a decidir la inclusión de algunas de estas variables en los nomogramas actuales para así conseguir ofrecer a los pacientes una valoración más exhaustiva de su estado, tanto a nivel prequirúrgico como postquirúrgico.

7.2 Generalidades de la serie

7.2.1 Edad

El cáncer de próstata rara vez es diagnosticado en hombres menores de 45 años, quienes representan solo el 2% de todos los casos (342,343). La detección sistemática de PSA en la década de los 90 indujo un aumento de la incidencia de cáncer de próstata en hombres de 50 a 59 años de hasta un 50%, con implicaciones posteriores importantes sobre las decisiones terapéuticas. Aun así, la edad promedio mundial en el momento del diagnóstico es de 68 años y más del 60% es diagnosticado después de los 65 años, con lo que se confirma la estrecha correlación del cáncer de próstata con la edad (21). Estos datos son extrapolables a España según la última publicación de REDECAN en 2020 (63), donde la incidencia de cáncer de próstata en los hombres españoles es clasificada según tres grupos de edad: solo 103 hombres menores de 44 años fueron diagnosticados de cáncer de próstata en España en 2020 (tasa específica por edad de 0,9/100.000 hab/año), 6.862 hombres con edades comprendidas entre 45 y 64 años (tasa específica por edad 99,5/100.000 hab/año) y 28.161 hombres mayor de 65 años (tasa específica por edad 692,8/100.000 hab/año), es decir, más del 80% de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España en 2020 tenían más de 65 años. Estos datos globales son independientes del tipo de tratamiento que reciban o del estadio de la enfermedad al diagnóstico. Sin embargo, si clasificamos por edades según el tipo de tratamiento recibido, se observa que los pacientes sometidos a cirugía son más jóvenes que el resto. Aunque la edad no debe ser por sí sola un factor limitante para la cirugía, se observa en múltiples series publicadas que dentro de los pacientes con cáncer de próstata en estadio localizado, siguen siendo los más jóvenes y con menor comorbilidad los principales candidatos (13,344,345). Nuestra

serie corresponde a este grupo de pacientes intervenidos, donde tres cuartas partes de la muestra eran pacientes con edades comprendidas entre los 45 y 64 años, siendo tan solo el tercio restante mayor de 65 años. Así, un artículo publicado en el *American Journal of Clinical Oncology* en 2018 por Kendal W et al. (346) donde analizan a más de 270.000 casos de cáncer de próstata, constatan que los pacientes sometidos a cirugía tienen entre 9 y 12 años menos que los sometidos a otros tipos de tratamientos, siendo la mediana de edad en estos pacientes de 61 años frente a 69,6 años para radioterapia y de 72,6 años para tratamientos paliativos. Al igual que en dicha publicación, la mediana de edad de nuestra serie era también de 61 años, apoyando la afirmación anterior de que los pacientes intervenidos son los diagnosticados de cáncer de próstata a edades más jóvenes.

7.2.2 PSA prebiopsia

Análogamente a lo sucedido con la edad, el uso generalizado del PSA mediante determinaciones periódicas ha inducido que los niveles al diagnóstico del cáncer de próstata sean cada vez más bajos y con ello los de las series de pacientes intervenidos (347). El 75,4% de los pacientes en nuestra serie presentaba niveles de PSA al diagnóstico menores de 10 ng/ml. En otras series de pacientes, como la de Augustin et al. y la de Desireddi et al. con más del 70% de los valores de PSA por debajo de 10 ng/ml, la mediana de PSA al diagnóstico del cáncer está en torno a 5 o 6 ng/ml (347,348). En nuestra serie, la mediana de PSA resultó algo mayor, 7 ng/ml, con un IR 5,35 y 10,05 ng/ml. La disminución de los niveles de PSA al diagnóstico en estos pacientes es esperable, ya que hoy día la mayoría de los candidatos a cirugía han sido diagnosticados a través de programas de detección precoz, por lo que son pacientes más jóvenes al diagnóstico que presentan estadios más precoces, mayor proporción de enfermedad órgano-confinada y pertenecen principalmente a grupos de bajo riesgo (348–350). Augustin et al. en 2006 comparan la evolución de esos resultados durante los primeros doce años tras la era del PSA. Para ello analizan su serie de 1351 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata clínicamente localizado entre 1993 y 2004. Observan que la frecuencia anual de intervenciones se incrementa del 43% al 160% en ese periodo de doce años, las tasas de cáncer diagnosticados únicamente por detección de niveles patológicos de PSA se

incrementan del 7% al 70% a final de periodo y que los tumores órgano-confinados pasan del 47% al 79%. El estadio T3a en pieza se reduce del 28% al 18%, siendo esta reducción más llamativa en el estadio T3b que pasa del 26% al 3% en su serie (347). Desireddi et al. comparan los resultados entre la era del PSA (1992-2003) y la previa a la misma (1983-1991) en 3456 pacientes. De una incidencia del 64% de tumores órgano-confinados durante la era previa al PSA, aumenta hasta el 70% en el grupo de la era PSA, el cual presentaba además una mediana de edad cinco años más joven que en la anterior era (348). En la publicación de Martin et al. en la revista JAMA en 2018, el 85% de los pacientes intervenidos tiene niveles de PSA por debajo de 20 ng/ml al diagnóstico y el 77% presenta tumores órgano-confinados en la pieza quirúrgica (349). En nuestra serie, el 97% de los pacientes mostraba niveles de PSA inferiores a 20 ng/ml y una tasa de tumores órgano-confinados del 90%, la cual es superior a la de anteriores publicaciones. La serie de Augustin et al. es la que más se asemeja a nuestros datos, con una incidencias del 79% de tumores órgano-confinados, hecho que puede deberse, sobre todo, a la alta tasa de tumores que fueron detectados únicamente con niveles patológicos de PSA, un 70% de su serie, frente al 20-40% habitual en otras series (347,351). En nuestro estudio esa tasa también fue elevada, alcanzando el 75%.

7.2.3 Esquema de biopsia transrectal ecografía dirigida

En la última revisión de 2020 de las guías europeas de cáncer de próstata (108), sigue establecido que el número óptimo de cilindros obtenidos para la primera biopsia de próstata es 10-12, ya que genera un rendimiento diagnóstico superior respecto a la biopsia sextante clásica (6 cilindros) (8,184). En nuestro trabajo, todas las primeras biopsias incluidas (90% del total de biopsias de la serie) cumplían dicho esquema de biopsias aleatorias sistemáticas de 12 cilindros. Los pacientes que presentaban biopsias con menos número de cilindros o dirigidas únicamente a áreas sospechosas, sin añadir la toma aleatoria en ambos lóbulos, fueron excluidos de nuestro estudio al no considerarse aptas para el análisis comparativo con la pieza quirúrgica (ver *criterios de exclusión* en apartado 5.4).

En la actualidad se está innovando en pruebas de imagen que intentan facilitar y mejorar el diagnóstico de cáncer de próstata. En los últimos años, por ejemplo, se

está desarrollando la RMN multiparamétrica para la próstata, cuya finalidad es contribuir a determinar mejor las áreas sospechosas de malignidad y así dirigir de una manera más precisa la zona de punción. No obstante, sigue siendo una prueba en desarrollo, no disponible de manera generalizada en todos los centros ni recomendada en el diagnóstico inicial del cáncer de próstata. En las actuales guías europeas se sigue indicando, con alto nivel de recomendación, la no realización de RMN previa a la primera biopsia (108). En nuestro estudio se cumpliría con dichos criterios ya que, aparte de que el periodo de recopilación es anterior al desarrollo de dichas pruebas, el 90% de las biopsias correspondían a primeras biopsias, donde la RMN previa no está indicada. El 10% restante de los pacientes de nuestra serie presentaban biopsias previas negativas, por lo que en este caso, y tal y como contemplan las guías europeas (108), se realizó una biopsia por saturación que consiste en la toma de un mayor número de cilindros (21 cilindros) de todas las áreas prostáticas. De esta forma y en base a la literatura, se consigue una mejora en el rendimiento diagnóstico del 10% aproximadamente con respecto a la biopsia sistemática de doce cilindros (173).

7.3 Concordancia entre biopsia y pieza quirúrgica

7.3.1 Estadío clínico y patológico

Los tumores diagnosticados mediante las biopsias aleatorias sistemáticas, sin observar nódulos palpables y siendo sospechados únicamente por la elevación asintomática del nivel de PSA son los que se corresponden con el estadio clínico T1c, según la clasificación TNM. Este estadio clínico T1c comprende entre el 55% y el 74% de los casos en las series analizadas más actuales, siendo su proporción cada vez mayor a medida que se ha ido extendiendo el uso de la determinación de PSA para el cribaje poblacional, adelantándose así al diagnóstico de tumor clínicamente palpable, el cual sería ya como mínimo un estadio clínico T2 (352,353). En nuestra serie, el estadio clínico T1c también ha sido el más frecuente, presentando valores similares a los de dichas series, llegando a constituir el 75,4% de los resultados con la biopsia. El 24% restante fue un estadio clínico T2 y tan solo un caso presentó

estadio localmente avanzado en la biopsia (cT3b) el cual se confirmó también en pieza quirúrgica.

El incremento de la proporción del estadio T1c en las series estudiadas ha sido progresivo a lo largo de los años, como así lo muestran las series de pacientes pertenecientes a nomogramas pronósticos prequirúrgicos conocidos como el de Kattan en 1998, con tan solo un 21,5% de T1 clínico (351), o el de Stephenson en 2006, con un 41% de T1 clínico (354). Estos nomogramas, además de mostrar ese aumento de la proporción de estadio T1 a lo largo del tiempo, expresan una frecuencia baja del mismo, lo cual podría explicarse por ser nomogramas que se desarrollaron durante una época donde el diagnóstico de cáncer de próstata se realizaba fundamentalmente mediante el tacto rectal patológico, lo que ya se corresponde con estadios clínicos más avanzados (T2-T3).

En la pieza no existe el estadio T1 correspondiente a los tumores subclínicos que se confirman con la biopsia, sino que parte del estadio T2, por lo que la correlación directa del estadio clínico de la biopsia y el estadio patológico en la pieza quirúrgica resulta difícil. Dentro del estadio patológico localizado y según el sistema de clasificación utilizado en ese periodo, el más frecuente en la pieza fue el T2c con un 75,4%. El sistema de estadiaje patológico vigente en el periodo de realización de la tesis distinguía entre T2a, T2b y T2c, según volumen de tumor por lóbulos y bilateralidad del mismo, siendo los pT2c los tumores bilaterales en la pieza. De esta forma, mientras que este antiguo sistema de estadificación patológica llevaba implícito dicha información, el actual ya no lo distingue, considerando todos esos subestadios dentro del mismo grupo general pT2. Esta modificación se ha realizado recientemente ya que se ha comprobado que no existen importantes diferencias pronósticas entre dichos subestadios, por lo que la concordancia hoy día se suele estudiar desde el enfoque de tumores clasificados como órgano-confinados en la biopsia y confirmados así posteriormente en la pieza quirúrgica (207,355). Tosoian et al. en su serie de más de 4.400 pacientes intervenidos, indican una tasa del 92% de tumores órgano-confinados en pacientes con estadio clínico T1c y características preoperatorias más favorables (PSA 4-10 ng/ml y puntuación de Gleason 6 (grupo ISUP 1)), en comparación con tan solo el 19% existente en aquellos pacientes con PSA por encima de 10 ng/ml y puntuación de Gleason 9-10 (grupo ISUP 5) (353).

Estos datos son muy similares a los obtenidos en nuestro estudio, donde observamos que dentro del 99,3% de los pacientes con estadio órgano-confinado en la biopsia, un 90% fue confirmado en la pieza, existiendo un 9,3% de los pacientes que fueron infraestadiados con la biopsia al ser clasificados como órgano-confinados tumores localmente avanzados, lo cuales se objetivaron tras el análisis de la pieza. Esta tasa de infraestadiaje en la biopsia es muy similar a la descrita también en un metaanálisis publicado recientemente en enero de 2021 que incluye a 84.296 pacientes, presentando un 9,8% de infraestadiaje en la biopsia (355). En dicho metaanálisis, la proporción de los pacientes por estadios y resto de características era también similar a la de nuestro trabajo, con una mediana de edad de 62 años frente a los 61 años de nuestra serie, una proporción mayor del 80% de tumor clínicamente localizado. En otras series dicha tasa ronda el 12% (356), pudiendo llegar hasta el 22% en algunos casos (207). Estos casos con tasas de infraestadiaje en la biopsia mayores pueden ser debidas a multitud de causas. Así, en el trabajo de Morrison et al. la tasa de infraestadiaje en pacientes de raza afroamericana resulta del 12%, siendo conocido el mayor riesgo de infraestadiaje en la biopsia que presentan estos pacientes, además de tener mayor proporción de tumores con localizaciones más infrecuentes en la próstata, como es la comisura anterior, de ahí que en muchas series de pacientes jamaicanos con tumores clínicamente localizados y de bajo grado, no sean considerados candidatos para la vigilancia activa (356). En nuestro estudio, no había ningún paciente afroamericano y la comisura anterior solo estaba afectada por tumor en la pieza en seis pacientes de la serie por lo que tampoco se consideró un factor influyente. Bakavicius et al. en 2020 presentan un 22% de infraestadiaje en la biopsia, pero presentan una proporción mucho mayor de estadios clínicos T2 y T3, representando el 40% en su serie, lo que constituye casi el doble de la proporción de esos pacientes en nuestro trabajo que no llega en conjunto al 25% (207).

7.3.2 Lateralidad del tumor en biopsia y pieza quirúrgica

En nuestra serie, la tasa de tumores bilaterales confirmados en la pieza alcanzó el 85,2%, de ahí que el estadio más frecuente para el cáncer de próstata localizado fuera el T2c con un 75,4%. El resto de tumores bilaterales correspondían a estadios

superiores, T3-T4. Y entre los tumores bilaterales confirmados en la pieza, tan solo el 38,8% habían sido detectados como tales en la biopsia, el 43,4% restante se clasificaron clínicamente como unilaterales en la biopsia. La mayor discordancia radica en que casi un 80% de los tumores clasificados como unilaterales en la biopsia fueron realmente bilaterales una vez analizadas las piezas quirúrgicas. Por tanto, solo un 20% de los tumores unilaterales en la biopsia se confirmaron como tales en la pieza quirúrgica.

Estos resultados son similares a los datos de las diferentes series publicadas. Solamente un tercio de los pacientes con cáncer de próstata unilateral de bajo riesgo en la biopsia se confirma también como unilateral en la pieza tras la cirugía (357). Por tanto, la correlación en la lateralidad entre biopsia y pieza quirúrgica es muy baja, no suponiendo más del 48-52%, aún con modelos multivariantes, incluso incluyendo en los últimos años resultados de pruebas de imagen como la resonancia multiparamétrica de próstata (357,358). Esta información es muy importante tenerla en cuenta, sobre todo a la hora de plantearse tratamientos de terapia focal, ya que el paciente y el médico tendrán que asumir el riesgo de no controlar adecuadamente el tumor diagnosticado clínicamente como unilateral el cual presenta alta probabilidad de ser realmente bilateral (358).

7.3.3 Grado de Gleason en biopsia y pieza quirúrgica

Hace diecisiete años, ya se planteaba la duda en algunos estudios sobre si al aumentar el número de cilindros obtenidos en las biopsias, se incrementaría el riesgo de diagnosticar un mayor número de cánceres insignificantes.

En 2004, se publicó en la revista *The Journal of Urology* el artículo titulado "*Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy*", donde se indicaba que el aumento del número de cilindros en la biopsia de 6 a 12 no suponía un incremento de la incidencia de los tumores insignificantes, sino que incrementaba de manera global la incidencia de diagnóstico de cáncer de próstata independientemente del grado (359). Emiliozzi et al. llegaron a la misma conclusión el mismo año (360). Lo que sí ha quedado demostrado en diferentes artículos relevantes es que dicho aumento en el número de cilindros

mejora el grado de concordancia entre la puntuación de Gleason en biopsia y en pieza de prostatectomía radical (361,362). Plata Bello et al. publican en 2014 un análisis con una muestra de 1.315 pacientes procedentes de varios hospitales españoles que apoya dicha afirmación (363). Las tasas de concordancia descritas en la literatura entre las puntuaciones de Gleason en biopsia y en pieza oscilan en un rango entre el 28 y el 74%. Según algunos autores, el grado de concordancia aumenta a medida que lo hace la puntuación de Gleason (364), lo cual es muy importante, pues en los casos en los que los pacientes no se someten a cirugía, la única información válida anatomopatológica que servirá para la toma de decisiones terapéuticas será la de los resultados de la biopsia. En nuestra serie, al igual que en dichos artículos, también se observó que a medida que aumentaba el Gleason lo hacía la correlación entre biopsia y pieza quirúrgica.

En nuestra muestra de pacientes, hubo un 29,58% de infragradación y un 9% de supragradación. Estos datos son similares a los de otras series como la de Divrik et al. en 2007, donde indicaban un 34% de infragradación y un 10% de supragradación con la realización de biopsias sistemáticas (362) o como la de Rovegno et al. en 2011, con un 30% de infragradación y un 11% de supragradación (365). La mayor infragradación en nuestro trabajo se observó en los pacientes con Gleason de grado intermedio, sobre todo Gleason 7(3+4) o grado ISUP 2 en la pieza de prostatectomía radical, los cuales fueron clasificados como Gleason 6 (3+3) o grado 1 de la ISUP en la biopsia, coincidiendo esto con lo descrito en la literatura actual sobre que es el grado que más frecuentemente lo sufre (366–368).

Sin embargo, otros autores refieren que debido al consenso actual establecido sobre el hecho de tener que incluir el patrón mayor de Gleason en la gradación de la biopsia, incluso cuando su proporción sea menor del 5% en la muestra, lo que se denomina patrón terciario (369), se ha descrito en algunas series de tumores de alto grado (Gleason 8-10) que el riesgo de supragradación con la biopsia puede llegar a ser hasta del 45% (370–372).

Por otra parte, el aumento del grado de Gleason/grado ISUP en la biopsia se ha correlacionado también con un aumento del estadio patológico (373). Aproximadamente, el 70% de los pacientes con grado de Gleason en biopsia menor

o igual a 6 presentan enfermedad localizada (325). Estos datos coinciden con los de nuestra serie, siendo la concordancia incluso mayor, ya que el 87% de los pacientes que presentaron un grado de Gleason en biopsia menor o igual a 6 (64% del total de pacientes), tenían estadio localizado en la pieza quirúrgica. Sin embargo, las guías europeas refieren que la incidencia de enfermedad órgano-confinada en pacientes con cáncer de próstata con un grado ISUP mayor o igual a 4 en la biopsia sistemática, es tan solo del 26-31% (108). Por tanto, es importante intentar reducir al máximo la infragradación del Gleason en la biopsia ya que puede repercutir a la hora de elegir el tratamiento o indicar las variaciones en la técnica quirúrgica como, por ejemplo, la realización de prostatectomía radical con o sin preservación de bandeletas neurovasculares, hecho que puede afectar posteriormente también a la evolución de la enfermedad (353).

En los últimos años, se está estudiando cómo reducir la infragradación utilizando otros métodos de imagen como la resonancia magnética multiparamétrica de próstata con la finalidad de aumentar la precisión de la biopsia añadiendo a la toma de muestra sistemática, la dirigida a las zonas sospechosas visualizadas en la resonancia. Así, Fiorentino et al. en 2020, consiguen reducir la tasa de infragradación al 17,4% realizando una biopsia sistemática junto a la de fusión con RMN multiparamétrica, y plantean la posibilidad de realizar una estimación del número y la longitud mínima de los cilindros de biopsias que precisarían tomar del área sospechosa para realizar una estimación correcta del grado de Gleason en la pieza (374).

7.4 Cuantificación de la carga tumoral en la biopsia

Existen múltiples métodos de cuantificación de la cantidad de tumor detectado en las biopsias. Los más referidos en la literatura son:

- Milímetros totales de cáncer en la biopsia.
- Porcentaje total de cáncer en la biopsia.
- Número de cilindros positivos en la biopsia.
- Porcentaje de cilindros positivos en la biopsia.
- Milímetros de cáncer por cilindro.

- Porcentaje de cáncer por cilindro.

Todos los anteriores sistemas de medición han demostrado alguna correlación con el volumen tumoral y el estadio patológico en la pieza. Algunos autores refieren que el porcentaje total de cáncer detectado en la biopsia es el que ha demostrado mayor consistencia en modelos multivariantes para dichos eventos (327,375,376). Sebo et al. en 2001 determinan el valor predictor del porcentaje total de tumor en las muestras de biopsia para inferir el volumen tumoral real en la pieza (375). Grossklaus et al. en 2002 concluyen que el porcentaje total de tumor en la biopsia junto a la afectación de los cilindros en ambos lóbulos son factores que ayudan a predecir el estadio patológico y el volumen tumoral en la pieza. Por ello, aconsejan incluir esas variables, junto a otras tradicionales como el nivel de PSA y el estadio clínico, en modelos multivariantes con el fin de mejorar la estadificación del tumor previamente a decidir las opciones de tratamiento (376).

Este sistema de medición en porcentaje de tumor en la biopsia es uno de los dos considerados también en los análisis principales de nuestro estudio, pero a diferencia de los autores anteriores, se ha incluido con el fin de analizar su impacto de manera específica en la afectación de márgenes quirúrgicos en la pieza de prostatectomía radical y no para el volumen tumoral o el estadio patológico.

Freedland et al. en 2002 son de los pocos autores que incluyen los mismos eventos en su análisis que los considerados en nuestro estudio. Comparan diferentes parámetros de la biopsia como el número y porcentaje de cilindros con cáncer, el porcentaje total de cáncer en la biopsia y la proporción de Gleason 4 y 5 en la muestra de biopsia para predecir el riesgo de afectación de márgenes quirúrgicos, de enfermedad no órgano-confinada, invasión de vesículas seminales y riesgo de progresión bioquímica tras la cirugía, concluyendo que el porcentaje total de cáncer es el predictor más fuerte para esos eventos (327). En nuestro trabajo, además de valorar la correlación del porcentaje para esos eventos, se analizó cómo influyó el incremento del porcentaje o de los milímetros de tumor en la biopsia en la afectación de márgenes quirúrgicos y en la progresión bioquímica tras la cirugía.

Entre los años 2001 y 2003, varios artículos determinan que el porcentaje o longitud en milímetros de los cilindros afectados de tumor en la biopsia se

correlacionan con el volumen tumoral en la pieza, la afectación extraprostática y la invasión ganglionar (375,376), por lo que se concluye que estas formas de cuantificar el tumor en la biopsia han de tenerse en cuenta a la hora de evaluar a los pacientes a nivel prequirúrgico (377). La fragmentación del material durante la recogida de las muestras de biopsia o durante el procesamiento de las mismas hace que los datos de afectación individual por cilindros, tanto en número de cilindros como en milímetros y porcentaje de los mismos, sean muy difíciles de determinar en la mayoría de las series (200). Este ha sido el motivo por el que tampoco en nuestro estudio se ha incluido la afectación individual por cilindros. Los dos sistemas de medición considerados en este trabajo son el porcentaje total de cáncer detectado en la biopsia, siendo el más frecuentemente utilizado por nuestros patólogos y los milímetros totales de cáncer, los cuales fueron revisados para todos los casos del estudio debido a que en ese periodo solía detallarse únicamente en aquellos casos donde se detectaba poca cantidad de tumor en la biopsia, lo cual hacía sospechar a los clínicos que podía tratarse de un tumor insignificante en la pieza, sobre todo, si la extensión era inferior o igual a 3 milímetros.

Algunos estudios como el publicado en la revista *The Journal of Urology* en 2001, "*Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer*" ya indicaban asociación entre carcinomas Gleason 6 y con una extensión menor de 3 mm en la biopsia con cánceres insignificantes y con un mayor riesgo de cáncer evanescente (211). Sin embargo, también existen autores que defienden la baja correlación con la pieza cuando se detecta poco tumor en las biopsias sistemáticas. Un grupo de investigadores de San Francisco publicó un artículo en 2003, que incluía 5.365 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata localizado procedentes del registro nacional CaPSURE, en el que tras la realización de un análisis multivariante afirmaban que incluso el más pequeño de los focos detectados en la biopsia no garantiza la insignificancia del tumor en la pieza (378). Cheng et al. en 2005, también refieren que el hallar un foco mínimo de cáncer en una biopsia no es por sí solo un factor determinante de tumor clínicamente insignificante, ya que solo un 44-53% de estos casos presentan un volumen menor o igual a 0,5 ml en la pieza de prostatectomía radical (50). Romero Selas et al. en la

misma línea de los autores anteriores, también concluyen en 2008 que la baja proporción de afectación tumoral en la biopsia no siempre se correlaciona con tumores insignificantes en las muestras de prostatectomía radical por lo que aconsejan interpretar con precaución esos hallazgos (206). Lo que sí observan es que estas proporciones bajas de tumor en la biopsia parecen correlacionarse mejor con la alta tasa de tumores órgano-confinados que se detectan, pudiendo ser hasta del 93% (206,378,379). Apoyando dicha afirmación, el 100% de los pacientes de nuestra serie que presentaban tumores clínicamente insignificantes en la biopsia, según los criterios actuales (10 pacientes), se confirmaron órgano-confinados tras el análisis de la pieza.

Como dato interesante, aunque el artículo parte de una serie muy corta de pacientes (17 pacientes de los 401 que se sometieron a prostatectomía radical que cumplían los criterios de Epstein para cáncer de próstata insignificante), Billis et al. en 2015, analizan cómo se corresponde el criterio de Epstein para tumor insignificante (2 cilindros o menos y ninguno afectado en más del 50% de su longitud) con la extensión lineal medida en milímetros. Al comparar los hallazgos clínico-patológicos con los criterios de Epstein para cáncer de próstata insignificante, hubo un 100% de concordancia para el estadio clínico T1c, sin patrón de Gleason 4 o 5, menos de 3 cilindros con cáncer y ninguno con más del 50% de afectación. De manera general, y siendo el único artículo que plantea una equivalencia entre dos medidas de cuantificación tumoral en la biopsia hasta el momento, concluyen que una extensión de no más de 2,5 mm de afectación por cilindro corresponde a menos del 50% de afectación del mismo (380).

Otros autores también defienden la relación entre la proporción de tumor detectada en la biopsia con el estadio patológico o la afectación extraprostática. En este trabajo, no resultaron estadísticamente significativas las diferencias de los milímetros o porcentaje de cilindros afectados de tumor en la biopsia según el estadio patológico o la afectación extraprostática, dado que tan solo el 10% de nuestra serie presentaba estadios avanzados o afectación extraprostática por lo que no se pudieron distribuir a los pacientes por esos factores en dos grupos comparativos homogéneos.

Para la proporción de tumor detectada en la biopsia por lóbulos, Elliott et al. en 2002 publica un análisis multivariante donde los mejores factores predictivos del riesgo de extensión extracapsular en un solo lóbulo fueron un promedio global de cilindros de biopsia positivos igual o superior al 15% y un promedio de 3 cilindros afectados en el mismo lóbulo con un 15% o más de afectación de su extensión. La combinación de estos dos factores originó un modelo específico para la afectación de tumor por lóbulos con un valor predictivo positivo del 37% y un valor predictivo negativo del 95%. Este valor predictivo negativo tan alto podía ayudar a identificar a los pacientes candidatos a someterse a cirugía con preservación nerviosa (381). En nuestro estudio, los milímetros de tumor o porcentaje de tumor detectado en la biopsia distinguiendo por lóbulos no mostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la afectación de márgenes quirúrgicos o afectación extraprostática. Esto puede ser debido, principalmente, a la baja proporción de tumores unilaterales que se confirmaron así en la pieza quirúrgica, constituyendo solo el 14,8% de la serie, con lo que tampoco se pudieron establecer dos grupos comparables en cuanto a lateralidad para los eventos en estudio.

Won Lee et al. en 2010 analizan las características clínicas que se asocian con el estadiaje clínico T3 y diseñan un modelo multivariante para ayudar a predecir la disminución de la estadificación en la pieza. En su modelo resulta que un porcentaje de cilindros positivos menor o igual al 30%, un PSA inicial menor o igual a 10 ng/ml, un grado de Gleason menor o igual a 7 y un grado de afectación de los cilindros menor o igual al 75% de su extensión, son los predictores independientes de disminución de la estadificación clínica de la enfermedad T3 a un estadio menor después de la prostatectomía radical (382).

Como se ha podido observar en los anteriores trabajos referidos y tal y como se expresa en la introducción del presente apartado, existen múltiples maneras de informar sobre la cantidad de tumor detectada en la biopsia. Para analizar esta heterogeneidad encontrada en los informes anatomopatológicos de las biopsias, Berney et al. en 2014 realizan una macroencuesta por email dirigida a 661 patólogos pertenecientes a 22 países de la Unión Europea. De todas las encuestas enviadas, recibieron 266 completamente cumplimentadas. Así se pudo observar que el 81% de los informes referían de algún modo la extensión tumoral detectada en la biopsia

en milímetros, mientras que el resto la informaba solo en términos de proporción. El 64% de los patólogos refieren la extensión tumoral como longitud total de milímetros de tumor detectados en la biopsia, el 53% informa además de los milímetros de tumor por cilindro y solo el 40% de ellos estiman el porcentaje de tumor por cada cilindro (383).

Todo esto demuestra la variabilidad que existe aún en nuestros días para cuantificar la cantidad de tumor detectado en las biopsias, lo cual dificulta en gran medida los estudios comparativos a nivel retrospectivo e intercentros, por lo que sería aconsejable que existiera un mayor consenso internacional a la hora de elaborar los informes anatomopatológicos.

7.5 Discusión de los resultados para “Afectación de Márgenes Quirúrgicos”

7.5.1 Incidencia y curva de aprendizaje

La afectación de los márgenes quirúrgicos puede tratarse de una afectación real de los límites de la glándula por tumor o de una yatrogenia en la pieza de prostatectomía radical, produciéndose una laceración o pérdida de sustancia durante la tracción o disección de la pieza en la cirugía. Se trate de una u otra etiología, desde hace tiempo se ha comprobado que dicha afectación puede interferir en el pronóstico del cáncer (301,303). Koizumi et al. en 2018, determinan que la ubicación más común de márgenes quirúrgicos positivos en la cirugía asistida por robot es a nivel del cuello vesical, mientras que en la vía laparoscópica o abierta suele ser a nivel del ápex (384). La localización del margen no parece repercutir directamente en el pronóstico, pero sí a la hora de que los cirujanos analicen las localizaciones más frecuentemente halladas a nivel de márgenes quirúrgicos positivos, teniendo especial cuidado en esas etapas de la cirugía para poder examinar cualquier posible deficiencia en su técnica quirúrgica (385). En cambio, sí parece repercutir en el pronóstico de la enfermedad la extensión y número de márgenes, así como el grado de Gleason en la zona afectada (303).

Respecto a la afectación de los márgenes quirúrgicos, los factores más influyentes según la literatura son el estadio patológico, la afectación extraprostática, la

indicación de la técnica quirúrgica (con preservación o no de bandeletas neurovasculares), así como el dominio de la técnica y la curva de aprendizaje en sí misma (299,300).

De manera general, los pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado, presentan una gran variabilidad en la incidencia de márgenes quirúrgicos positivos, entre el 8% y el 30%, siendo del 20-70% en los casos de cáncer no órgano-confinado (386). Estos intervalos tan amplios se deben en muchos casos a la variabilidad intercirujano y del propio cirujano, además de a la curva de aprendizaje. En un estudio de 4.629 hombres intervenidos mediante prostatectomía radical por 44 cirujanos diferentes, se observó que entre los 26 cirujanos que trataron cada uno a más de 10 pacientes, la variabilidad de sus tasas de márgenes quirúrgicos oscilaba entre el 10% y el 48% (300). En la serie de Vickers et al. con 7.765 pacientes intervenidos de prostatectomía radical por 72 cirujanos de cuatro centros de referencia americanos, resultó que un 27% (2.059 pacientes) presentaba afectación de márgenes quirúrgicos. Esta afectación difería dramáticamente en función de las curvas de aprendizaje. La probabilidad de un margen positivo para un cirujano con menos de 10 casos intervenidos era del 40%, mientras que disminuía al 25% para aquellos cirujanos con más de 250 intervenciones realizadas (diferencia absoluta del 15%, IC 95%: 11-18)(387).

En nuestra serie, la incidencia de márgenes quirúrgicos positivos fue alta, alcanzando el 52,8% y, aunque incluía a pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado que pudieran haber afectado a dicho resultado, este subgrupo constituía tan solo un 10% de la serie. El hecho podría deberse a que todos los pacientes que incluimos en nuestro estudio pertenecen al periodo de transición de la cirugía abierta a la cirugía laparoscópica. Por tanto, el 62,7% de nuestra serie, que son los pacientes que se sometieron a prostatectomía radical por vía de abordaje laparoscópico, se corresponde con los primeros pacientes que fueron intervenidos en nuestro hospital mediante esta técnica, por lo que la curva de aprendizaje pudo afectar en gran medida a los resultados anatomopatológicos descritos en cuanto a la afectación de márgenes.

En un análisis comparativo con un total de 1.177 pacientes pertenecientes a un hospital de Nueva York, donde 485 fueron sometidos a cirugía por vía laparoscópica y 692 a cirugía abierta, se observó que la tasa de márgenes quirúrgicos en la cirugía abierta se mantuvo estable durante el periodo en estudio mientras que la de la cirugía laparoscópica disminuyó a lo largo del periodo. Con ello, se concluía que la cirugía abierta se trataba de una técnica ya establecida y madura en dicho centro mientras que la vía laparoscópica había ido evolucionando y madurando a lo largo del estudio debido a la propia curva de aprendizaje (388).

Good et al. (389) muestran varias curvas de aprendizajes para lograr diferentes objetivos, siendo necesario realizar más de 150 casos para lograr estabilizar los resultados a nivel oncológico y más de 250 casos para estabilizar los resultados funcionales, tanto a nivel de continencia como a nivel de potencia sexual con cirugía con preservación de bandeletas neurovasculares, lo cual sigue siendo todavía en nuestros días uno de los puntos débiles de esta cirugía (390).

Por tanto, todo esto indica que es muy importante avanzar en dicha curva de aprendizaje para poder reducir en la medida de lo posible la afectación de los márgenes quirúrgicos, ya que estos resultados se relacionan directamente con el pronóstico de la enfermedad.

7.5.2 Porcentaje de cáncer en biopsia y milímetros de tumor detectados

Como ya se comentó en el apartado de antecedentes (*Apartado 3*), existe un número bastante limitado de artículos publicados que refieran la cuantificación del tumor en la biopsia comparada específicamente con los resultados en la pieza quirúrgica. Además, la mayoría de los artículos que relacionan la proporción tumoral detectada en la biopsia con hallazgos en la pieza suelen hacerlo con el estadio patológico y no con la afectación de márgenes quirúrgicos, como se ha planteado en este trabajo.

Freedland et al. se encuentran entre los pocos grupos de investigación que relacionan de manera independiente el porcentaje de cáncer detectado en la biopsia con algunos resultados adversos en la pieza quirúrgica, entre ellos, la afectación de márgenes quirúrgicos. Así publican en los años 2002 y 2004 dos artículos donde

consideran el porcentaje de cáncer en la biopsia un factor predictor de la afectación de márgenes quirúrgicos, la extensión extraprostática y la invasión de las vesículas seminales (327,328).

Aunque en dichas publicaciones se relaciona la proporción de tumor en la biopsia con la afectación de márgenes, lo hacen de una manera general sin distinguir el grado de extensión de los mismos. En nuestro estudio, además de demostrar dicha asociación, hemos podido también establecerla en función del grado de extensión, observando que la mediana de la proporción de tumor en biopsia en pacientes con afectación multifocal de márgenes quirúrgicos duplicaba a la de los pacientes sin afectación de márgenes o a la de aquellos que tenían afectación de manera unifocal. Estas importantes diferencias de hasta un 23% en el caso de la proporción de tumor en la biopsia, o de 7 milímetros desde la perspectiva lineal, en la extensión de los márgenes quirúrgicos fueron generadas por los pacientes con afectación multifocal de márgenes en la pieza respecto a los otros dos subgrupos, sin afectación de márgenes o con afectación unifocal de los mismos.

Lewis et al. en 2002 (329) también tienen en cuenta la cantidad de tumor detectada en la biopsia junto al resto de variables clínicas preoperatorias para diseñar en su trabajo un modelo predictivo que, en este caso, no tiene como eventos en estudio el estadio patológico ni la afectación de márgenes quirúrgicos sino el volumen tumoral global en la pieza quirúrgica. Ellos indican en sus resultados que la extensión lineal de carcinoma en milímetros y el número de cilindros afectados en la biopsia, junto con el nivel de PSA sérico inicial, se asocian de manera independiente al volumen global del tumor en la pieza. Con solo esas tres variables predictoras consiguen explicar el 65% de la variabilidad del volumen total de tumor en la pieza, resultado con el que subrayan la importancia de utilizar varias medidas cuantitativas de la cantidad de tumor observada en las muestras de biopsias, así como la necesidad de utilizar más variables para predecir de forma más precisa el volumen tumoral final en la pieza.

Bismar et al. (202) en 2003 presentan el único estudio publicado que compara las diferentes formas de cuantificar la carga tumoral detectada en la biopsia, entre las que se incluyen el número de cilindros positivos, el porcentaje de cilindros

positivos, el porcentaje total de cáncer, el mayor porcentaje de cáncer en un solo cilindro y los milímetros totales de tumor detectado en la biopsia, e intentan discernir si alguno de ellos es superior a otro para predecir el estadio patológico final y el estado de los márgenes quirúrgicos. En análisis univariantes, el porcentaje total de cáncer, el mayor porcentaje de cáncer en un solo cilindro, la longitud total de tumor en milímetros y el porcentaje de cilindros positivos fueron los que se asociaron significativamente a enfermedad extraprostática. Se demostró que las cinco medidas de extensión del carcinoma en la biopsia, al analizarlas con los coeficientes de correlación de Pearson, estaban altamente interrelacionadas y a su vez, se relacionaban con la afectación de los márgenes quirúrgicos. En los análisis multivariantes resultó que el porcentaje total de cáncer se asoció de manera independiente al estadio patológico y a la afectación de los márgenes quirúrgicos.

Tanto Lewis como Bismar recomendaban utilizar varias medidas diferentes de extensión tumoral en los informes de biopsia, ya que cada una se relacionaba con mayor intensidad a un evento en concreto por lo que en conjunto proporcionaban mayor información que una medida aislada, sobre todo, para la enfermedad extraprostática y el estadio patológico.

En este trabajo, también se han utilizado dos medidas de cuantificación tumoral para los análisis principales, aunque tras valorar los resultados se observa que no añaden información adicional una con respecto a otra, por lo que pueden utilizarse indistintamente para informar de la cantidad de tumor detectada en la biopsia ya que ambas han demostrado ser de utilidad, aportando el mismo valor para predecir dichos eventos. Con ambas variables se observaron diferencias estadísticamente significativas para la afectación de márgenes, tanto en porcentaje de cáncer como en milímetros totales afectos en la biopsia estimándose la mediana para porcentaje de tumor un 8% mayor para la afectación de márgenes respecto a la no afectación, y para la de milímetros, 4 mm mayor. En los dos modelos multivariantes desarrollados en nuestro trabajo, también se identificaron ambas variables (porcentaje total de tumor y milímetros totales afectos en biopsia) como factores predictivos independientes para la afectación de márgenes quirúrgicos (*ver apartados 6.1.6 y 6.1.7*).

En los últimos cinco años, los estudios publicados suelen incluir los datos obtenidos en pruebas de imagen como la resonancia magnética multiparamétrica (RMNmp) entre las variables analizadas para intentar inferir fundamentalmente el volumen tumoral en la pieza y el estadio patológico. No hay ningún artículo hasta hoy que lo haya hecho para inferir directamente la afectación de márgenes quirúrgicos. Simopoulos et al. (391) en 2019, analizan en 205 pacientes la longitud máxima de tumor medida en milímetros detectada en la biopsia y la relacionan con el volumen de tumor encontrado en la pieza y el estadio patológico. Dividen a los pacientes en dos grupos según se hubiera visualizado o no una lesión en la RMNmp, obteniéndose cilindros mediante una biopsia por fusión además de la sistemática en caso de lesión visualizada en la RMNmp, y en el grupo donde no se visualizaba lesión, los cilindros se obtenían solo por biopsia sistemática. Observaron que la longitud máxima detectada en la biopsia de pacientes que presentaban tumores visibles en la resonancia se correlacionaba con tumores clínicamente significantes en la pieza. Una longitud máxima de cilindros en la biopsia de 6 a 10 mm y mayor de 10 mm con una lesión visualizada en la resonancia con un diámetro mayor de 20 mm, se asoció de forma independiente al volumen final del tumor en la pieza. Una longitud máxima de cilindros mayor de 10 mm y una puntuación de Gleason mayor de 7 se asociaron de manera independiente con enfermedad extraprostática (OR 5,73 y 5,04, respectivamente). Finalmente, concluyen que la cuantificación de la longitud de tumor en la biopsia, sobre todo cuando se guía por los resultados de lesiones visibles en la resonancia puede tener un valor no descrito previamente para estratificar el riesgo de pacientes con cáncer de próstata antes del tratamiento (Figura 25 y Figura 26) (391).

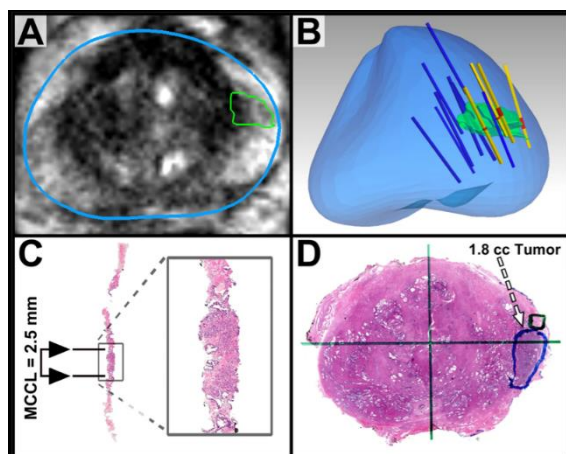


Figura 25. A. Nódulo PIRADs 4 de 10 mm en la periferia prostática según la RMNmp. B, C y D. La longitud máxima de tumor detectada en la biopsia por fusión fue 2,5 mm, objetivándose un volumen de tumor en la pieza de 1,8 cc (391)

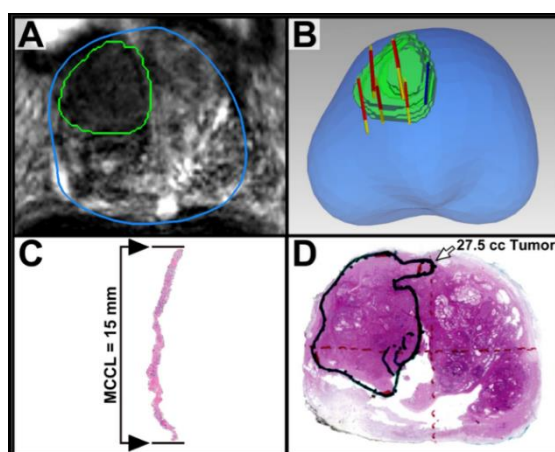


Figura 26. A. Nódulo PIRADs 5 de 24 mm de diámetro en RMNmp. B, C y D. La longitud máxima de tumor detectada en la biopsia por fusión fue 15 mm, objetivándose un volumen tumoral de 27,5 cc en pieza (391)

La RMNmp es una prueba diagnóstica utilizada recientemente como apoyo en el diagnóstico y estadiaje del cáncer de próstata, cuyo uso aún no está disponible en todos los centros hospitalarios ni indicado para todos los pacientes con sospecha o diagnóstico de cáncer de próstata. Nuestro estudio además corresponde a un periodo anterior al uso de esta prueba para este fin por lo que no podríamos comparar los resultados anatomopatológicos obtenidos de los pacientes de nuestra serie con los de la resonancia ya que no disponemos de ello. Lo que sí hemos podido concluir en nuestro trabajo, sin que existan otros artículos publicados que lo hagan, es demostrar que existen diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de tumor detectada en las biopsias de los pacientes con y sin afectación

de márgenes quirúrgicos, existiendo hasta un 23% más de tumor o 7 milímetros más de extensión de tumor en la biopsia, en los pacientes con afectación de márgenes quirúrgicos de manera multifocal con respecto a los pacientes sin afectación de márgenes. La combinación de estos resultados junto a los que proporciona actualmente la resonancia permitiría predecir con más exactitud el estadio patológico y el volumen tumoral, con lo que se abre una nueva vía de investigación para desarrollar en futuros trabajos.

7.5.3 Curvas ROC. Porcentaje de cáncer y milímetros de tumor en biopsia

Al existir en la literatura pocos artículos que comparen de manera directa la cantidad de tumor detectada en la biopsia con la afectación en la pieza quirúrgica, no se encuentran estudios con el objetivo de determinar puntos de corte que sirvan para inferir algunos de los resultados histopatológicos en la pieza.

Ciertos autores como Noguchi et al. en 2001 definen puntos de cortes en milímetros de tumor en la biopsia y refieren que una extensión de tumor en la biopsia menor de 3 mm junto a un grado de Gleason 6 se relaciona frecuentemente con cáncer de próstata insignificante (211). A la misma conclusión llega el equipo de la Universidad de Washington dirigido por el Dr. Peter Humphrey en 2004, tras realizar un análisis de regresión logística para identificar variables predictivas de cáncer de próstata avanzado o insignificante. El mejor modelo para predecir cáncer de próstata insignificante fue el que incluía menos del 10% de tumor por cilindro y una puntuación de Gleason menor o igual de 6, con el que se alcanzaba una sensibilidad del 76,9% y una especificidad del 75,2%. Para predecir el cáncer de próstata avanzado fue una longitud total de tumor en la biopsia superior a 3 mm, patrón de Gleason 4 o 5, invasión perineural en la biopsia y más de un cilindro positivo a cáncer por cada seis cilindros de la biopsia, con lo que conseguía una sensibilidad del 13,6% y una especificidad del 100% en su serie (392). Taverna et al. en 2006, determinan el punto de corte en menos de 1 mm o menos del 5% y que afecte a un solo cilindro para definir lo que denominaron como foco mínimo de carcinoma o cáncer de próstata insignificante (214).

A excepción de los dos anteriores, el resto de autores, que intentan establecer puntos de corte que ayuden a determinar el estado de la pieza, lo suelen hacer para inferir lo contrario, es decir, cánceres de próstata localmente avanzados o con resultados adversos en la pieza de prostatectomía radical. En un estudio publicado en 2006 por López et al. (330) en una revista española de Anatomía Patológica, el punto de corte lo fijan en los 22 milímetros de tumor afectos en la biopsia para determinar la existencia o no de afectación extraprostática en el grupo de pacientes analizados. En el mismo año, el mismo grupo publica otro artículo donde refieren que se podría predecir mejor la extensión extracapsular combinando grado histológico de Gleason con la extensión en milímetros de tumor en la biopsia. Así en su serie de 290 prostatectomías radicales, el 100% de los casos con un grado de Gleason mayor de 7 y extensión de más de 12 milímetros de tumor en la biopsia presenta enfermedad extracapsular en la pieza de prostatectomía radical (331). Hasta el momento, no existen más publicaciones que apoyen dichas afirmaciones de manera tan contundente.

Más recientemente, Morselli et al. en 2019, investigan la relación entre la longitud total de cáncer en milímetros y el número de cilindros totales afectos en la pieza de prostatectomía radical con datos desfavorables, entre los que se encuentran la afectación de márgenes quirúrgicos y la extensión extraprostática. Concluyen que más de 6 milímetros de tumor detectados en la biopsia y más 3 cilindros afectos pueden estar asociados a características desfavorables en la pieza de prostatectomía radical, en particular en cánceres de próstata clasificados inicialmente de riesgo bajo e intermedio favorable según la ISUP (Grado 1 y 2 de ISUP), dejando áreas bajo la curva de 0,76 para cada una de las medidas analizadas. Así concluyeron que se debería tener en cuenta dicha extensión del tumor a la hora del estadiaje clínico y de la planificación del tratamiento (393).

En nuestro trabajo no se ha podido determinar un punto de corte a partir del cual pueda inferirse directamente la afectación de los márgenes quirúrgicos. Ambos parámetros estudiados, extensión tumoral en milímetros y porcentaje de tumor, determinaron áreas bajo la curva de 0,63 con análogos intervalos de confianza, IC95% (0,54;0,72). Esto nos está indicando que la cantidad de tumor medida en la biopsia es un factor importante que hay que tener en cuenta en la predicción de la

afectación de los márgenes quirúrgicos en la pieza, pero en presencia de otras variables clínicas, formando así parte de los nomogramas.

7.5.4 Grado de Gleason en biopsia

Desde hace años se conoce que el grado de Gleason se relaciona con el estadio patológico del cáncer de próstata. Ya en 1995, Narayan et al. reportaban incidencias del 28% de enfermedad órgano-confinada en los tumores con grado de Gleason igual o superior a 8 en la biopsia (325). Estos datos coinciden con las cifras que aparecen en las actuales guías europeas, donde la incidencia de enfermedad órgano-confinada en pacientes con cáncer de próstata grado ISUP igual o mayor a 4 en la biopsia sistemática es del 26-31% (108). Análogamente, Donohue et al. en 2006 observan en su serie de 5.662 pacientes que a medida que aumenta el grado de ISUP también lo hace el estadio patológico (373). Tosoian et al. presentan en 2017 los datos de las últimas actualizaciones de los nomogramas conocidos como “tablas de Partin”, los cuales se renuevan cada cinco años, aproximadamente, añadiendo los datos nuevos recogidos de los pacientes intervenidos de prostatectomía radical y linfadenectomía en ese periodo de tiempo. En este caso, 4.449 pacientes fueron intervenidos entre 2010 y 2015 en el *Johns Hopkins Medical Institution*. Se observó un aumento del riesgo de invasión de vesículas seminales y de infiltración de ganglios linfáticos regionales a medida que el grado de ISUP aumentaba, sobre todo a partir del grado de ISUP 3, duplicándose para el grado de ISUP 5 (353). Según Chung et al. en 2019, con 5.438 pacientes y 1.126 pacientes en el grupo de alto grado, un grado de Gleason mayor o igual a 8 (ISUP mayor o igual a 4) se asocia con la aparición de resultados adversos en la pieza de prostatectomía radical, como son la extensión extraprostática, márgenes quirúrgicos positivos e invasión de vesículas seminales, entre otros (394).

En nuestra serie, no resultó estadísticamente significativa la asociación entre el grado de ISUP y la afectación de márgenes quirúrgicos, debido probablemente a la baja proporción de pacientes en el grupo de alto grado, menos del 10%. Aun así, se observó que un grado ISUP I se asociaba a márgenes negativos en un 52%, mientras que un grado ISUP 4 o 5 lo hacía a márgenes positivos en más del 87% de los pacientes.

7.5.5 Nivel de PSA prebiopsia

Está demostrado en la literatura que el nivel de PSA en sangre al diagnóstico se relaciona con el estadio patológico (123,395). Algunos autores también lo hacen con el volumen tumoral y el grado de Gleason en pieza. Así, un valor de PSA inferior a 10 ng/ml al diagnóstico suele asociarse a tumores confinados a la glándula prostática y con un grado de Gleason bajo, mientras que aquellos tumores que presentan alto grado de Gleason o estadios avanzados, presentan niveles de PSA superiores (272).

Freedland et al. publican en 2008 un artículo en la revista *European Urology*, basado en el análisis de 925 varones intervenidos de prostatectomía radical procedentes de la base de datos americana SEARCH (*Shared Equal Access Regional Cancer Hospital*). Tras ajustar por múltiples características clínicas preoperatorias, los valores más altos de PSA, incluso en los grupos estratificados por debajo de 10 ng/ml, se asociaron con mayores probabilidades de extensión extraprostática, márgenes quirúrgicos positivos e invasión de vesículas seminales (292).

De manera análoga en nuestro estudio, el nivel mediano de PSA prebiopsia resultó dos puntos más elevado en los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos que en aquellos con márgenes negativos, estimándose que esta diferencia aumenta hasta los tres puntos en la población general ($p < 0,0001$).

Eifler et al. en 2011 analizan los resultados en cuanto a la correlación entre estadio clínico y estadio patológico en una serie de 5.629 pacientes intervenidos de prostatectomía radical y linfadenectomía con diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente localizado. Observan que el nivel de PSA se asocia a enfermedad localmente avanzada de manera diferente en función de sus valores, indicando que el rango de PSA entre 2,6 a 10 ng/ml no determina correlación con afectación de vesículas seminales o de ganglios linfáticos regionales. En cambio, concluyen que la probabilidad de dicha afectación se incrementa de dos a tres veces con niveles de PSA por encima de 10 ng/ml, ajustada por el grado de Gleason o el estadio clínico del tumor. De igual manera, los mayores aumentos en la probabilidad de enfermedad extraprostática se producen con niveles de PSA por encima de 10 ng/ml y puntuaciones combinadas de Gleason por encima de 7(3+4). Por todo ello, defienden la importancia de la combinación de los niveles de PSA, junto al grado de

Gleason en la biopsia y el estadio clínico, para poder predecir con mayor precisión el estadio final en la pieza de prostatectomía radical (396).

En nuestra serie, los pacientes con PSA de inicio por encima de 10 ng/ml se asociaron significativamente en un 75% con algún tipo de afectación de márgenes quirúrgicos (unifocal o multifocal). Este grupo de pacientes presentó tres veces más riesgo de tener márgenes quirúrgicos positivos que los pacientes con PSA menor o igual de 10 ng/ml. Y, aunque no pudo determinarse el riesgo para niveles de PSA más elevados por constituir un subgrupo pequeño de pacientes, sí cabe resaltar que los tres pacientes que presentaban niveles de PSA por encima de 20ng/ml al diagnóstico, presentaron afectación de márgenes quirúrgicos de algún tipo.

Además, es importante destacar que el nivel de PSA prebiopsia ha sido identificado como un factor predictor independiente para el riesgo de afectación de márgenes quirúrgicos en los dos modelos multivariantes construidos para el análisis de las variables principales en nuestro estudio (*ver apartado 7.5.6*).

7.5.6 Modelos multivariantes

La lectura de todos los resultados univariados de este trabajo para analizar el evento afectación de márgenes quirúrgicos tras PR en cáncer de próstata, han permitido realizar el ajuste multivariado de los dos factores principales en estudio: la extensión lineal de tumor total en milímetros y el porcentaje total de tumor detectados en biopsia, en presencia de diferentes factores clínicos a través de la generación de sendos modelos multivariantes de regresión logística.

Ambos modelos identificaron el nivel de PSA inicial y el volumen prostático como factores predictivos independientes para la afectación de márgenes quirúrgicos en la pieza, junto a la presencia del porcentaje total de cáncer en biopsia en uno de ellos, y la extensión lineal total en milímetros en biopsia en el otro. Este resultado confirma que las dos maneras de cuantificar la cantidad de tumor en la biopsia antes de PR tienen la misma importancia a la hora de predecir el estado de los márgenes quirúrgicos en la pieza.

Osorio Pazo et al. en 2003 diseñan un modelo predictivo para la afectación de márgenes quirúrgicos en la pieza teniendo también en cuenta la proporción de tumor detectada en la biopsia, aunque determinada en otras unidades de medida diferentes a las de nuestro trabajo, siendo el número de cilindros positivos y el porcentaje de cáncer por cilindro las utilizadas en su estudio. Comparan el grupo de hasta 2 cilindros positivos con el de más de 4 cilindros, observando que el riesgo de afectación de márgenes quirúrgicos se multiplica por 2,4 para el grupo con más cilindros afectados (15,4% vs 37,5%). Del mismo modo, al comparar los grupos según el porcentaje de afectación por cilindros observan que, si el tumor afecta en menos del 20% la longitud del cilindro frente a una afectación de más del 40%, el riesgo de margen quirúrgico positivo se multiplica por cinco (8,7% vs 44,1%). Aunque no incluyeron en el análisis el porcentaje total de cáncer ni los milímetros de tumor detectados en la biopsia, que son las maneras de cuantificar el tumor en la biopsia analizadas en nuestro estudio, sí pudieron concluir que las suyas, tanto el número y porcentaje de cilindros afectados como el porcentaje de extensión de afectación de los mismos, eran factores predictivos significativos del estado de los márgenes quirúrgicos, por lo que refieren que deberían ser analizados en todos los pacientes sometidos a biopsia de próstata con el fin de poder estratificar mejor el riesgo de los mismos y ayudar a planificar la estrategia más adecuada de tratamiento (397).

Valette et al. en 2015 evaluaron en una serie de 1.787 pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado sometidos a prostatectomía radical, cómo la proporción de tumor detectada en la biopsia y definida en porcentaje total de cáncer, influía en el riesgo de afectación extraprostática. En este caso sí toman una de las formas de cuantificar la carga tumoral en biopsia analizada en este trabajo, pero a diferencia de nuestro estudio, ellos lo hacen para predecir el evento de afectación extraprostática en vez de la afectación de márgenes quirúrgicos. En su trabajo clasificaron a los pacientes según el porcentaje de tumor detectado en sus biopsias en intervalos de amplitud de 10% (deciles) e indicaban como resultado una correlación positiva entre los deciles de porcentaje de tumor y el riesgo de extensión extraprostática. Así su modelo reflejaba que el riesgo de cáncer localmente avanzado en pacientes con menos del 10% de tumor detectado en biopsia era tan

solo del 7,4%, incrementándose hasta el 77,3% en la categoría de 90-100% de tumor detectado en la biopsia (398).

En nuestro estudio ha resultado que un incremento del 25% en el porcentaje de tumor en la biopsia multiplica por dos el riesgo de presentar márgenes quirúrgicos afectos, y esto sucede independientemente tanto del nivel inicial de PSA como del volumen prostático. Cuando se analizó el segundo modelo considerando la cuantificación de tumor en biopsia en milímetros en vez de porcentaje total, el resultado fue que un incremento de 20 mm en la longitud de tumor en biopsia multiplica por dos el riesgo de presentar márgenes quirúrgicos positivos. Ambos resultados quedaron ajustados por los mismos parámetros en el modelo final, lo cual revela por un lado la importancia de la cuantificación tumoral en la predicción de la afectación de los márgenes quirúrgicos y por otro, que ambas maneras de medir la extensión tumoral son intercambiables, obteniéndose con ellas además información en cuanto al impacto pronóstico que generan.

Con respecto al nivel de PSA inicial, resulta que en ambos modelos por cada 5 unidades de incremento de nivel se triplica el riesgo de afectación de márgenes quirúrgicos, y por cada 10 unidades el riesgo se multiplica por trece, observándose los mismos valores para esta variable independientemente del porcentaje de cáncer detectado en la biopsia como en el caso de su cuantificación en milímetros.

Paralelamente, el volumen de próstata determinado por ecografía transrectal en nuestro trabajo ha resultado inversamente relacionado con el riesgo de presentar afectación de los márgenes quirúrgicos. Esto se traduce en que un incremento de 20 cc en el volumen prostático reduce a la mitad la probabilidad de presentar márgenes quirúrgicos afectos. Este mismo resultado ha sido indicado en artículos como el de Hong et al. basado en el análisis de 346 pacientes intervenidos de prostatectomía radical con tumor clínicamente localizado y donde se observó que el peso de la glándula prostática estaba inversamente relacionado con la presencia de enfermedad extraprostática. Además, correlacionaron dicho peso con el volumen medido mediante ecografía transrectal, obteniendo los mismos resultados (399). Newton et al. en su serie de 2.880 pacientes expresaban también una relación inversa entre el volumen prostático y el riesgo de presentar un tumor de alto grado

en la pieza (400). Ho Min et al. en 2012 refieren que las próstatas de menor tamaño se asocian con estadios más avanzados en pieza y un mayor riesgo de afectación de márgenes quirúrgicos. En el mismo estudio marcan el límite del peso de la próstata en 40 g para predecir el riesgo de progresión bioquímica (401). Hirasawa et al. realizan en 2016 un trabajo en el que analizan los resultados de 436 prostatectomías radicales asistidas por robot, observando que un tamaño prostático grande se asocia significativamente a mayor pérdida de sangre y a mayor tasa de complicaciones perioperatorias. Una próstata pequeña se asocia en cambio con una mayor tasa de positividad de márgenes quirúrgicos, mayor densidad de PSA, puntuación de Gleason más alta, mayor tasa de enfermedad extraprostática y mayor tasa de recurrencia bioquímica. Por tanto, concluyen que un tamaño de próstata mayor es un desafío a nivel técnico al ser una cirugía más compleja, pero las glándulas más pequeñas son las que se relacionan con resultados oncológicos más desfavorables (402). Kim et al. en 2019 determinan el límite del peso prostático en 75 g o superior para definir las próstatas que presentarán mayor riesgo de sangrado y complicaciones (403).

En los pacientes de nuestra serie, la mediana del volumen prostático medido mediante ecografía transrectal fue 30,5 cc (RIQ: 24-42 cc) y el 97,2% de ellos tenía una densidad de PSA igual o mayor a 0,15 ng/ml/cc en el momento del diagnóstico. Las guías europeas relacionan el riesgo de presentar cáncer de próstata clínicamente significativo según el volumen prostático, de una manera indirecta, calculando dicha densidad de PSA (PSAD), aunque aún no la incluyen en su clasificación para grupos de riesgo (108). Las actuales guías de la NCCN sí la consideran uno de los requisitos a la hora de clasificar a sus pacientes de muy bajo riesgo, los cuales son los principales candidatos para vigilancia activa a nivel mundial (*ver apartado 2.9.2*) (19). Según algunos artículos publicados en los últimos años, la PSAD es uno de los predictores de cáncer de próstata clínicamente significativo más influyentes en algunos modelos de riesgo (404,405), añadiéndose recientemente a la misma la puntuación PIRADs de la resonancia multiparamétrica, con lo que ambas se confirman como factores predictores independientes de cáncer de próstata significativo en la biopsia (406,407). Se ha observado que el volumen prostático afecta al resultado de dichos modelos de riesgo al considerarlo de manera

indirecta con la PSAD y es que, en pacientes con resultados no sospechosos en la resonancia magnética, es decir, nódulos PIRADs 1 y 2, el riesgo de encontrar un cáncer de próstata clínicamente significativo en la biopsia sistemática suele ser menor del 10% si la PSAD es menor de 0,15, es decir, cuando el paciente además de tener nódulos PIRADs 1 y 2, presenta un volumen prostático grande (407,408). En cambio, ante los mismos hallazgos en la resonancia, dicho riesgo aumenta al 27-40% si la PSAD es igual o mayor de 0,15, es decir, la próstata tiene un volumen menor (409).

7.6 Discusión de los resultados para “Progresión Bioquímica”

7.6.1 Porcentaje de cáncer en la biopsia y milímetros de tumor detectados

Ya ha sido comentada la poca bibliografía existente sobre la asociación entre la cantidad de tumor detectado en la biopsia y el riesgo de afectación de los márgenes quirúrgicos. Algo similar sucede al buscar información sobre la relación entre la cantidad tumoral en biopsia y el riesgo de progresión bioquímica, aunque aparecen algunos artículos más que para el primer caso. El problema radica en que los resultados observados en los diferentes trabajos son poco comparables debido a la variabilidad en la forma de cuantificar la cantidad tumoral en la biopsia.

Algunos autores defienden que a mayor proporción de tumor detectada en la biopsia mayor concordancia con la pieza y el riesgo de progresión bioquímica, mientras que a menos proporción esa concordancia disminuye, presentando mayor riesgo de infraestadiaje con la pieza. Esto se debe a que la cantidad de tumor detectada en la biopsia es muy variable ya que depende de múltiples factores como el volumen real de tumor en la pieza, la multifocalidad y su localización, el procedimiento de obtención de los cilindros y el número de ellos, así como el tamaño prostático u otras características del paciente. Por ello, estos autores defienden que la presencia de un alto porcentaje de tumor en la biopsia, con afectación de múltiples cilindros y la bilateralidad se correlacionan mejor con un mayor volumen de cáncer y con un estadio patológico más avanzado en la pieza de prostatectomía radical, así como con un mayor riesgo de recidiva bioquímica, que en el caso contrario de detectar un pequeño porcentaje de tumor donde, por todos los factores comentados

anteriormente, no se podrá garantizar la insignificancia del tumor en la pieza (206,215).

En nuestro estudio, observamos que la correlación era también positiva en cuanto a que existía mayor riesgo de progresión bioquímica a mayor proporción de tumor detectada en la biopsia. La distribución del porcentaje de cáncer observado en la biopsia de los pacientes que progresaron bioquímicamente fue del 30% frente al 17,5% en los que no progresaron y del 45,3% en los indeterminados, resultando significativas estas diferencias. Los pacientes que no progresaron son los que difirieron significativamente de los que sí lo hicieron o fueron indeterminados para progresar.

Al igual que en nuestro trabajo, la mayoría de los artículos encontrados incluyen los datos de cuantificación de tumor en la biopsia en análisis univariantes para eventos intermedios como, por ejemplo, los hallazgos en la pieza quirúrgica y, posteriormente, también lo relacionan con el evento final de progresión bioquímica.

Antunes et al. en 2005 analizan el valor pronóstico de la cantidad de tumor detectada en la biopsia para determinar las características patológicas en la pieza y el riesgo de progresión bioquímica. La manera de cuantificar dicha carga tumoral en la biopsia fue con el porcentaje de cilindros afectados de tumor, en vez del porcentaje total de cáncer o los milímetros lineales de tumor en la biopsia que es como lo registramos en nuestro trabajo. Para ello seleccionaron 534 pacientes con diagnóstico clínico de cáncer de próstata localizado y lo agruparon en categorías según el porcentaje de cilindros afectados. Dicho porcentaje se asoció con el nivel de PSA inicial, el grado de Gleason en la biopsia y el estadio clínico. En el análisis multivariante, el porcentaje de cilindros afectados fue un predictor pronóstico significativo de enfermedad extraprostática e invasión de vesículas seminales. Con un tiempo de seguimiento medio de 60,5 meses, observan que un 60% de los pacientes con más del 75% de los cilindros afectados presentaron progresión bioquímica, frente a tan solo un 16% de los que tenían el 25% o menos de los cilindros afectados. En el análisis de regresión de Cox, el porcentaje de afectación de los cilindros fue un predictor pronóstico independiente de progresión bioquímica tras la cirugía (410).

Briganti et al. en 2007 concluyen que tanto el número como el porcentaje de cilindros afectos en la biopsia pueden mejorar la capacidad de predecir el estadio patológico y la progresión bioquímica. Al igual que el anterior, tampoco analizan el porcentaje total de cáncer ni los milímetros lineales detectados, como realizamos en nuestro trabajo. En su análisis observan que el porcentaje de cilindros afectos parece más útil para predecir el estadio patológico mientras que el número de cilindros lo hace para progresión bioquímica (411). Estos datos apoyan lo que ya Bismar et al. defendían en base a los resultados de sus estudios en 2003, donde relacionaban varias formas de cuantificar la carga tumoral de la biopsia con diferentes eventos en la pieza, como el estadio patológico y la afectación de márgenes quirúrgicos. Ellos indicaban la necesidad de registrar dicha carga tumoral detectada en la biopsia cuantificada al menos de dos formas diferentes ya que, al estar cada variable relacionada de manera significativa con un evento en concreto, el conjunto de ambas aporta más información que una medida aislada, pudiéndose así incluir los parámetros en diferentes modelos multivariantes con el objetivo de predecir mejor cada uno de los eventos (412).

Artículos similares, que comparan las diferentes mediciones morfométricas de tumor en la biopsia a fin de determinar cuáles mejoran la predicción del estadio patológico o la progresión bioquímica tras la cirugía, son los de Brimo et al. en 2008 (202) y Quintal et al. en 2011 (332).

Brimo et al. analizan el efecto de diferentes medidas morfométricas tumorales en la biopsia para predecir el estadio patológico y la progresión bioquímica pero no para la afectación de márgenes quirúrgicos, como ampliamos en nuestro estudio. De los 100 pacientes que incluyen, el 34% presentaba un estadio avanzado (T3-T4) y el 16% progresó bioquímicamente. Su análisis muestra que el porcentaje de cilindros positivos, el porcentaje total de cáncer y los milímetros totales afectos de tumor en la biopsia son las variables más estrechamente asociadas con el estadio patológico y la progresión bioquímica. No pudieron establecer cuál es el mejor método para registrar la cuantificación de tumor en los casos de focos discontinuos para cáncer, concluyendo que se necesitan estudios más amplios para poderlo determinar (202).

Quintal et al. analizan los resultados de 168 biopsias extendidas (biopsias con toma de doce cilindros) y los comparan con los de la pieza de prostatectomía radical. La extensión de tumor en la biopsia la evaluaron como número y porcentaje de cilindros afectos, longitud en milímetros y porcentaje de cáncer en la biopsia y la mayor longitud y porcentaje de cáncer en un solo cilindro. Todas esas mediciones predijeron significativamente el estadio patológico mayor de T2 y, a excepción de la mayor longitud en milímetros y el porcentaje de cáncer en un solo cilindro, el resto de ellas también se asoció con un mayor riesgo de progresión bioquímica. La longitud en milímetros y el porcentaje de tumor en la biopsia tuvieron más peso que otras medidas como predictores de enfermedad órgano-confinada y, junto al nivel de PSA y el grado de Gleason en el análisis multivariante, fueron incluso factores predictores independientes para el riesgo de progresión bioquímica (332). De este modo, ambos estudios llegaron a la conclusión de que tanto el porcentaje de cáncer como los milímetros de tumor detectados en la biopsia, coincidiendo con las dos variables morfométricas desarrolladas en nuestro estudio, fueron las que más estrechamente se asociaron con el estadio patológico y la progresión bioquímica. En este trabajo, al igual que con el porcentaje de cáncer detectado en la biopsia y como defienden los anteriores autores, la extensión lineal en milímetros totales de tumor afectos en la biopsia se asoció también de manera significativa a progresión bioquímica. Inicialmente, las diferencias entre los pacientes que progresaron o fueron indeterminados y los que no lo hicieron resultaron significativas con 6 mm y 26 mm, respectivamente.

Yashi et al. en 2017 analizan en 250 pacientes intervenidos de prostatectomía radical y con diagnóstico de cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto riesgo según la NCCN, los niveles de densidad de PSA y la carga tumoral detectada en la biopsia para determinar si son factores independientes de progresión bioquímica en estos grupos de riesgo. Son de los pocos estudios recientes que también analizan la carga tumoral para este evento, aunque con variables morfométricas diferentes a la de nuestro estudio. Ellos miden la carga según el porcentaje de cilindros positivos y la extensión máxima de cáncer por cilindro y no de manera global como lo hacemos en nuestro caso. Con sus análisis observan que cada grupo de riesgo determina una variable predictiva independiente para progresión bioquímica diferente, siendo en

los pacientes de riesgo intermedio, el porcentaje de cilindros positivos, mientras que en el grupo de alto riesgo, fue el nivel de densidad de PSA (413).

7.6.2 Curvas ROC. Porcentaje de cáncer y milímetros de tumor en biopsia

El análisis mediante curvas ROC de las medidas morfométricas porcentaje total o milímetros totales de tumor detectados en biopsia, no determinó en ninguno de los dos casos un valor de corte preciso para discriminar la ocurrencia de progresión bioquímica del tumor.

Aunque sucedió lo mismo analizando estos parámetros como marcadores de la afectación de márgenes quirúrgicos, la observación de las áreas bajo la curva establece que ambos parámetros son mejores marcadores predictivos para la progresión bioquímica que para la afectación de márgenes quirúrgicos, AUC=0,72 con IC95% (0,62; 0,80) versus AUC=0,63 con IC95% (0,54; 0,72), respectivamente.

En la literatura tampoco existen puntos de corte definidos en cuanto a la proporción de tumor detectado en la biopsia a partir de los cuales pueda inferirse claramente la progresión bioquímica. En análisis multivariantes, se han podido definir el número de cilindros y la afectación de los mismos como marcadores a tener en cuenta para el riesgo de recurrencia bioquímica. Sin embargo, no se ha determinado un valor claro que delimite la afectación total de cáncer detectada en la biopsia, tanto en porcentaje como en milímetros de tumor, factores principales en nuestro estudio. Osorio Pazo et al. en 2003 analizan el valor pronóstico de la cantidad de tumor detectada en la biopsia para afectación de márgenes quirúrgicos y progresión bioquímica pero medida en número de cilindros afectados, porcentaje de cilindros totales positivos en la biopsia y porcentaje de afectación de cada uno de los cilindros. No incluyen los milímetros ni el porcentaje total de cáncer en la biopsia que son las formas en que se cuantificó la extensión tumoral en biopsia en este trabajo. En su estudio observan que al comparar los pacientes que presentan menos de dos cilindros positivos en la biopsia con los que presentan más de cuatro, el riesgo de progresión bioquímica se duplica (34% vs 60%). Del mismo modo, al analizar el valor pronóstico del porcentaje de cáncer por cilindro, compararon la presencia de tumor en menos del 20% de la longitud del cilindro frente a tener más del 40% de

cáncer por cilindro, observando que el riesgo de progresión bioquímica se triplicaba (15% vs 48%) (397). En nuestro trabajo, hemos podido comprobar que sucede algo análogo con el porcentaje de cáncer y con la extensión en milímetros de tumor afectos en la biopsia pudiendo valorar cómo se correlaciona el incremento de estas variables con el riesgo de aparición de progresión bioquímica, observando que un incremento del 20% en el porcentaje de tumor detectado en la biopsia duplica el riesgo de progresión bioquímica mientras que un incremento de 20 milímetros más de tumor en la biopsia lo triplica.

Rossi et al. en 2006 analizan el riesgo de progresión bioquímica de los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado pero tratados con braquiterapia de baja dosis y no con cirugía como ocurre en nuestro trabajo o en el estudio anterior. Concluyen que el porcentaje de cilindros afectos en la biopsia es un importante predictor independiente para el riesgo de recurrencia bioquímica tras el tratamiento con braquiterapia a bajas dosis. La tasa de supervivencia libre de progresión bioquímica a los 5 años del tratamiento en los pacientes que presentaban más del 50% de los cilindros afectos en la biopsia fue del 63% frente al 95% de los pacientes que presentaban menos del 50% de los cilindros afectos en la biopsia. Por ello, en el análisis de regresión de Cox, dicha proporción de afectación de más del 50% de los cilindros la consideran factor predictor de progresión bioquímica tras el tratamiento con braquiterapia (414). A diferencia de ellos, en nuestro trabajo la extensión tumoral se consideró siempre de manera cuantitativa y sobre el total de afectación en la biopsia, no habiéndose encontrado que por sí sola fuera predictor de progresión bioquímica tras la cirugía.

Aunque no existe en la literatura un valor exacto como punto de corte de la extensión tumoral en la biopsia que discrimine dicho riesgo de progresión, el grupo de la Universidad de California que diseñó el actual nomograma pronóstico conocido como *CAPRA-Score*, consideró diferenciar entre una proporción tumoral detectada en la biopsia por encima o por debajo del 34% que sumará o no un punto para el score final que determinará el riesgo de progresión bioquímica del paciente (415).

A diferencia de los anteriores artículos y de nuestro trabajo donde se encuentra relación entre diferentes formas de cuantificar la carga tumoral en la biopsia y el

riesgo de progresión bioquímica, Meynard et al. en 2019 analizando 382 pacientes tratados con braquiterapia como en el trabajo de Rossi et al., no obtienen asociaciones estadísticamente significativas del porcentaje de afectación en la biopsia o la ubicación de los cilindros afectos en la misma con el riesgo de progresión. Como dato interesante, sí indicaron que se detectaron más casos de progresión bioquímica en el grupo de pacientes que había presentado una puntuación de Gleason igual o superior a 7 en la biopsia que en los de Gleason 6 o inferior (416). En nuestro estudio, además de encontrar relación entre la carga tumoral y el riesgo de progresión bioquímica, también se observó la asociación indicada por estos autores respecto al grado de Gleason, en nuestro caso con un Gleason mayor o igual a 7(4+3), el cual multiplicó el riesgo de aparición de progresión bioquímica tanto bajo el modelo diseñado para la extensión tumoral en milímetros como en el diseñado para el porcentaje.

7.6.3 Grado de Gleason en pieza quirúrgica

En nuestra serie se observó asociación entre el grado de Gleason en la pieza quirúrgica y el riesgo de progresión bioquímica o indeterminada. Mientras que un grado de Gleason 6 o inferior se asoció a no progresión en un 75%, un grado 8 o mayor se asoció con progresión.

Estos hallazgos coinciden con la literatura descrita hasta el momento que considera el grado de Gleason, tanto en biopsia como en pieza quirúrgica, como uno de los factores que presentan mayor impacto pronóstico para el riesgo de progresión bioquímica. Palizaar et al. en 2002 recopilaron las características clínicas y patológicas de 331 pacientes con cáncer de próstata localizado, estadio pT2N0, tratados únicamente con prostatectomía radical y las consideraron en modelos multivariantes para identificar factores predictores independientes de fallo bioquímico, definido en su trabajo como nivel de PSA postoperatorio igual o superior a 0,1 ng/ml, a diferencia de nosotros que hemos utilizado la definición más extendida e internacional de progresión bioquímica, consistente en dos determinaciones de PSA postoperatorio con niveles iguales o superiores a 0,2 ng/ml. Con su criterio, el equipo de Palizaar concluyó que el volumen de cáncer de

alto grado (ISUP 4/5) era el factor independiente más importante para predecir resultados tras la cirugía (417).

Tras analizar los resultados de nuestro estudio respecto a esta cuestión, llama la atención cómo la proporción del patrón 4 de Gleason en la pieza hace diferir el pronóstico de los pacientes. Dentro del grupo de riesgo intermedio, un grado de Gleason igual o menor de 7(3+4) se asoció a progresión tan solo en un 28% de los pacientes mientras que un grado mayor o igual de 7(4+3) se asoció a progresión bioquímica o indeterminada en un 72% y en un 60% si no se tenía en cuenta a los indeterminados. Esto se tradujo en la estimación de siete veces más riesgo de progresión para tumores con grado de Gleason 7(4+3) o mayor (Grado ISUP mayor o igual a 3), con un IC95% (2,7;18,3).

Casi una década después de la publicación de Palizaar, Iczkowski et al. en 2011 fueron de los primeros en reportar también el valor pronóstico del patrón alto de Gleason en la biopsia para el riesgo de progresión bioquímica. Para ello, analizaron la presencia de glándulas cribiformes, las cuales están consideradas dentro del patrón 4 de Gleason en la biopsia según la clasificación de la ISUP del 2005, para el riesgo de recidiva bioquímica, la cual definieron en su trabajo igual que en el nuestro, como niveles de PSA postquirúrgico iguales o superiores a 0,2 ng/ml (418).

Tras ellos, múltiples grupos de investigación han apoyado hasta nuestros días esos resultados, confirmando el papel predictivo pronóstico del patrón cribiforme dentro del patrón 4 de Gleason, tanto en biopsia como en pieza quirúrgica, en la supervivencia libre de progresión bioquímica y la supervivencia cáncer específica (419,420). Aunque la mayoría de estos artículos investigan sobre cómo afecta la presencia del patrón 4 dentro de la puntuación de Gleason 7 para distinguir los dos subgrupos existentes, Gleason 7(3+4) o Gleason 7(4+3), según su mayor o menor proporción; es esperable también que dicho patrón afectase a la supervivencia cáncer específica de pacientes con puntuaciones Gleason 8(4+4) o mayores, pues presentan aún más proporción y con ello, mayor riesgo de progresar bioquímicamente que el tumor Gleason 7(4+3) (421). En nuestro estudio, el Gleason 7(4+3) resultó ser el grado a partir del cual se discriminaba mejor a los pacientes con mayor riesgo de progresar. En cambios, no pudo determinarse si dentro del

grupo de alto grado (Gleason igual o mayor a 8) existía uno que discriminara mejor el riesgo de progresión, lo cual pudo deberse a la baja proporción de estos tumores en nuestra serie, constituyendo menos del 10%.

Algunos autores han observado también que un grado de Gleason alto en la biopsia se asocia con un mayor riesgo de presentar otras características de mal pronóstico en la pieza de prostatectomía radical, como puede ser una tasa más elevada de tumores no órgano-confinados. Así, en la serie de 269 pacientes de Walz et al. en 2011, evalúan el impacto de algunos factores anatomopatológicos en el riesgo de progresión bioquímica definida en su trabajo como niveles de PSA superiores a 0,2 tras la cirugía. Ellos observaron al igual que en nuestro estudio, que más del 80% de los pacientes con Gleason mayor o igual a 8 en la pieza se asociaba a otros factores de mal pronóstico, como puede ser un nivel de PSA inicial mayor o igual a 20 ng/ml o un estadio patológico localmente avanzado, T3 o T4. La tasa de supervivencia para recurrencia bioquímica a los cinco años de la cirugía en los pacientes con Gleason mayor o igual a 8 en pieza era del 35,4%, siendo este grupo los que presentaban peores tasas de supervivencia de recurrencia bioquímica a los dos, cinco y diez años tras la cirugía independientemente de otros factores (55,2%, 35,4% y 24,1%, respectivamente). Informaron que los pacientes con un solo factor de riesgo tuvieron la tasa libre de recurrencia bioquímica más favorable a los 5 años (50,3%) en comparación con los pacientes que presentaban dos o más factores de mal pronóstico asociados (27,5%) (422). En nuestro estudio, no hemos podido analizar por grupos comparativos según diferentes factores pronósticos porque partíamos de una serie de pacientes con niveles de PSA bajos y tumores clínicamente órgano-confinados, donde solo un 10% se confirmó localmente avanzado tras el análisis de la pieza. De estos tumores localmente avanzados en nuestra serie, solo la mitad presentaba grado de ISUP mayor o igual a 4. Lo que sí cabe destacar es que el 90% de nuestros pacientes con un grado ISUP 4 o superior presentó algún grado de afectación de márgenes quirúrgicos en la pieza y el 60% progresó bioquímicamente y de manera precoz respecto al 40% restante que resultó indeterminado para progresión pues recibieron radioterapia adyuvante directamente tras la cirugía por aunar los factores de riesgo comentados, es decir, PSA inicial por encima de 20 ng/ml y estadio patológico localmente avanzado, además del grado de Gleason alto.

En 2012, Pierorazio et al. en su trabajo trataban de identificar características preoperatorias que pudieran predecir resultados clínicos y patológicos desfavorables tras la prostatectomía radical. Para ello analizaron a 842 pacientes con una puntuación de Gleason de 8 a 10 en la biopsia y se encontraron con un 22% de resultados anatomopatológicos desfavorables en las piezas de prostatectomía radical, definidos estos como Gleason 8-10 confirmado en pieza y estadio pT3b-T4 o N1. Ese grupo de pacientes con patología desfavorable tenían mayor riesgo de recurrencia bioquímica a los 10 años (4,3% frente a 31%), mayor riesgo de desarrollo de metástasis a distancia y mayor riesgo de muerte cáncer específica tras la prostatectomía radical. En dicho grupo, la mitad de los pacientes recibieron tratamiento adyuvante y aun así seguían teniendo peor pronóstico para la supervivencia libre de metástasis (29,1% frente a 60,9%) y supervivencia cáncer específica (52,3% frente a 74,7%) en comparación con los pacientes con resultados anatomopatológicos favorables. En el análisis de regresión logística multivariante, un PSA mayor de 10 ng/ml, un estadio clínico cT2b o superior, un grado de Gleason 9 o 10 en la pieza, junto a un número creciente de cilindros positivos y afectados en más del 50% de su longitud fueron predictivos de patología desfavorable (223). Un estudio de seguimiento de la misma institución realizado por Sundi et al. en 2014 propuso una subdivisión de los pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo en dos subgrupos: alto riesgo y muy alto riesgo. El alto riesgo incluía el Gleason 8-10 (ISUP 4-5) en la biopsia, PSA por encima de 20 ng/ml o estadio clínico igual o mayor a T3 y de muy alto riesgo incluía un patrón primario 5 en la biopsia, cinco cilindros o más afectados con Gleason 8-10 (ISUP 4-5) o estadio cT3b-cT4b. De los 753 pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo, encontraron que el 15% tenía criterios de muy alto riesgo. Estos pacientes que cumplían los criterios de muy alto riesgo presentaron una supervivencia libre de metástasis a los 10 años significativamente peor que el grupo de alto riesgo (37% vs 78%) e igual les sucedía con la supervivencia cáncer específica (62% vs 90%) (423). Estos hallazgos motivaron una actualización de las guías de la *NCCN* en 2015 que ahora distinguen según esos criterios entre pacientes de alto y de muy alto riesgo (Tabla 28) (237).

La EAU no hace esa división, pero sí discrimina entre cáncer de próstata de alto riesgo localizado y no localizado. El primero se define como PSA por encima de 20

ng/ml o Gleason mayor de 7 (ISUP 4-5) o cT2c, mientras que el segundo incluye cT3a-cT4 con cualquier PSA y cualquier grado ISUP (108).

La AUA define el cáncer de próstata de alto riesgo como cualquier paciente con un nivel de PSA por encima o igual a 20 ng/ml o Gleason mayor de 7 (ISUP 4 o 5) o cT3, incluyendo solo las enfermedades localizadas (5).

Tabla 28. Criterios definición de cáncer de próstata alto riesgo según diferentes guías⁶ (424)

Cáncer de Próstata alto riesgo			CP Muy alto riesgo
EAU	Localizado	No localizado	No definido
	PSA > 20 ng/ml o Gleason > 7 (ISUP 4/5) o cT2c	Cualquier PSA y Gleason cT3-4 o cN+	
AUA	Localizado		No definido
	PSA ≥ 20 ng/ml o Gleason > 7 (ISUP 4/5) o ≥ cT3		
NCCN	Localizado		cT3b-cT4 o patrón primario 5 o > 4 cilindros con Gleason > 7 (ISUP 4/5)
	PSA > 20 ng/ml o Gleason > 7 (ISUP 4/5) o cT3a		

Por tanto, aunque las tres guías puedan presentar algunas pequeñas diferencias a la hora de clasificar a los pacientes, todas incluyen el grado ISUP 4/5 como uno de los factores principales para definir a estos pacientes ya que se ha visto que la proporción de esos grados en la biopsia determina en gran parte el pronóstico tras el tratamiento. De este modo, Pompe et al. en 2017 validaron la incorporación de los criterios de muy alto riesgo en las guías de la NCCN realizando una evaluación retrospectiva de 1.369 casos de muy alto riesgo en comparación con 2.672 pacientes de alto riesgo. Observaron que aquellos de muy alto riesgo respecto a los de alto

⁶ Tabla adaptada de: chrome-extension://dagcmkpagjllhakfdhnbomgmjdpkdklff/enhanced-reader.html?pdf=https%3A%2F%2Fbrxt.mendeley.com%2Fdocument%2Fcontent%2Fdc6fc582-03fb-3fdc-afec-876eee4b933c

riesgo tuvieron tasas más altas de márgenes quirúrgicos positivos (43% vs 32,2%) y ganglios linfáticos positivos (40% vs 23,9%) que aquellos con enfermedad de alto riesgo. La progresión bioquímica ocurrió dentro del primer año en el 53,7% de los pacientes de muy alto riesgo. La supervivencia libre de recurrencia bioquímica a los 8 años fue del 25,4% en el grupo de muy alto riesgo frente al 43,1% de alto riesgo (425). Otro estudio publicado en 2019 donde se evalúan los resultados tras la cirugía en tres centros hospitalarios americanos de tercer nivel, con 1.981 pacientes en el grupo de cáncer de próstata de alto riesgo y 602 de muy alto riesgo, obtuvieron tasas similares a las descritas en los estudios anteriores (426).

Varios artículos publicados en los dos últimos años han demostrado que la presencia de patrón ISUP 5 (HR=4,74, p=0,001), ya sea como patrón primario, secundario o incluso terciario, es un factor predictivo pronóstico independiente para la supervivencia libre de recidiva bioquímica después de la prostatectomía radical por lo que es importante tenerlo en cuenta para el seguimiento del paciente y los posibles tratamientos adyuvantes o de rescate (427,428).

En este trabajo, tras realizar el estudio multivariante para analizar el riesgo de presencia de progresión bioquímica tras la cirugía observamos que un grado de ISUP igual o mayor a 3, multiplica por doce el riesgo de progresión bioquímica en el caso de considerar la cantidad de tumor en la biopsia en porcentaje y por catorce en el caso de valorarla en milímetros. Esto nos indica, y por tanto apoya todo lo anteriormente comentado, que el grado de ISUP en la pieza quirúrgica es un factor influyente para predecir la progresión bioquímica, siendo un elemento fundamental a considerar a la hora de decidir el tratamiento, seguimiento o terapia adyuvante o de rescate en cada uno de los pacientes.

En una revisión sistemática publicada en 2020 se concluye que, aunque los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo hace unos 10-15 años eran principalmente candidatos a radioterapia u otros tratamientos diferentes a cirugía, la prostatectomía radical ha demostrado reducir las tasas de progresión local sintomática, permitir la estadificación patológica completa del tumor, así como reducir los efectos adversos tardíos de la radioterapia como puede ser el desarrollo de una posible neoplasia maligna secundaria. El hecho de que hace unos diez años

estos tumores de alto riesgo no se intervinieran puede explicar que nuestra serie también tenga baja proporción de pacientes de ese grupo, por lo que no hemos podido analizar ni comparar de manera específica sus características. Aun así, en esa revisión sistemática también refieren que muchos pacientes en este grupo van a precisar tratamiento multimodal por lo que son necesarios más estudios prospectivos aleatorizados en este campo para considerar la opción terapéutica óptima en estos pacientes (429).

7.6.4 Nivel de PSA prebiopsia

En nuestro estudio se observó que los pacientes que presentaban un nivel de PSA al diagnóstico menor o igual a 10 ng/ml progresaron solo en un 29% de los casos mientras que los que presentaban niveles por encima de 10 lo hicieron en un 57%. Esto se traduce en un riesgo de progresión tres veces mayor para aquellos pacientes con un nivel de PSA al diagnóstico igual o mayor a 10 ng/ml, OR de 3,3 y un IC95% (1.5-7.2).

Este punto de corte igual o superior a 10 ng/ml para el nivel inicial de PSA también aparece en otras publicaciones como la de Freedland et al. en 2008, donde pacientes con un PSA de 10 o superior presentan un aumento del riesgo de progresión bioquímica con un riesgo relativo en el análisis multivariado de 1,64 e IC95% (1,17-2,29) (292) o la publicación de Pierorazio et al. en 2012 donde un nivel de PSA inicial mayor o igual a 10 ng/ml se relaciona también con un riesgo mayor de recurrencia bioquímica (223).

Sin embargo, la mayoría de las guías de práctica clínica como la de la EAU, AUA o NCCN, definen el cáncer de próstata de alto riesgo a aquel que presenta niveles iniciales de PSA por encima de 20 ng/ml.

En nuestro trabajo había muy baja proporción de pacientes con niveles de PSA al diagnóstico superiores a 20 ng/ml, por lo que no pudo analizarse el riesgo de progresión bioquímica según este punto de corte. Cabe resaltar que los tres pacientes que tenían un nivel de PSA al diagnóstico por encima de 20ng/ml presentaron progresión bioquímica.

Otros grupos como los de Cooperberg et al. en 2005 y su última actualización publicada en 2017, diseñan el nomograma predictivo para progresión bioquímica conocido como *CAPRA-Score* y concluyen en su estudio multivariante que el PSA es la variable clínica independiente más influyente que aumenta el riesgo de progresión de manera significativa. Así, cuando el nivel de PSA inicial está entre 20-30 ng/ml, los pacientes obtienen una puntuación de 3, llegando a obtener los cuatro puntos si el nivel de PSA al diagnóstico es superior a 30 ng/ml, con lo que alcanzarían la puntuación más alta para ese ítem en su nomograma (242,246).

Con el fin de determinar el impacto de los niveles de PSA en la supervivencia libre de progresión bioquímica, supervivencia libre de metástasis y supervivencia cáncer específica, Tilki et al. en 2020 analizan una serie de 2.811 pacientes prostatectomizados con diagnóstico de cáncer de próstata localizado tras pruebas de imagen con TAC y gammagrafía ósea pero altos niveles de PSA inicial. Para ello, clasifican a los pacientes en tres subgrupos según los niveles de PSA inicial: PSA 20-49,9 ng/ml (n=2.195), PSA 50-99,9 ng/ml (n=454) y PSA igual o superior a 100 ng/ml (n=162). Con una mediana de seguimiento de 47 meses y medio, la tasa de supervivencia libre de progresión bioquímica a los 10 años fue de 46,9% vs 32,1% vs 29%, respectivamente. Las categorías de PSA entre 50-99,9 ng/ml y PSA igual o mayor de 100 ng/ml resultaron factores predictivos independientes para el alto riesgo de progresión bioquímica (HR 1,3 y 1,4, respectivamente), para progresión metastásica (HR 1,4 y 2,3, respectivamente) y para mortalidad cáncer específica (HR 1,9 y 3,4, respectivamente), comparadas con la categoría de PSA 20-49,9 ng/ml (293), demostrando de este modo cómo los niveles de PSA se correlacionan con el riesgo de progresión bioquímica, pudiendo impactar incluso en la propia supervivencia del paciente.

7.6.5 Estadio patológico

En el año 1997 Alan Partin, urólogo estadounidense, diseña unas tablas de cálculo para estimar el estadio patológico final basándose en la relación que existe entre el grado de Gleason, los niveles de PSA inicial y el estadio clínico. Son las conocidas como Tablas de Partin (430). Estas tablas han sido actualizadas en varias ocasiones, y aún son utilizadas en nuestros días para intentar seleccionar mejor a los pacientes

que requieren tratamiento quirúrgico debido a su capacidad de proporcionar una estimación del estadio anatomopatológico final (263,353,396,431).

Aunque las tasas de curación y control de la enfermedad tras la prostatectomía radical en pacientes con tumores clínicamente localizados, T1 o T2, son elevadas, aproximadamente el 20-30% de estos pacientes presentará una elevación de PSA sérico a lo largo del seguimiento, sin evidencia clínica ni radiológica de afectación metastásica. Es este hecho el que se define como progresión o recidiva bioquímica tras la cirugía (432). Estos datos coinciden con la tasa de recidiva bioquímica de nuestra serie que es del 27,5%. Como ya se comentó en otros apartados anteriores, la mayoría de ellos se correspondían con tumores en estadios patológicos avanzados o con otras características clínicas o patológicas de mal pronóstico para progresión bioquímica como son la afectación de márgenes quirúrgicos, presencia de extensión extraprostática, invasión perineural, nivel de PSA superior a 10 o un alto grado de Gleason. En nuestro estudio, los pacientes con estadio patológico avanzado T3 o T4, se asociaron a progresión bioquímica en un 85,7% (12/14) mientras que el estadio localizado lo hizo a no progresión en un 69,5%. Esto se traduce en que los pacientes con estadios patológicos avanzados presentan catorce veces más riesgo de progresión bioquímica que los pacientes con estadios localizados. No podemos obviar que en nuestro estudio la mayoría de los pacientes partían de un diagnóstico clínico de tumor localizado. Los pacientes con estadio patológico avanzado constituían solo un 10% de la muestra, los cuales, a su vez se trataron de pacientes infraestadiados con la biopsia.

Pierorazio et al. en 2012 concluyen que a partir del estadio clínico T2b ya existe riesgo de progresión bioquímica, mientras que en pieza un estadio patológico avanzado, pT3b o N1, es el que peor pronóstico presenta (223). Mitchell et al. en el mismo año analizan la tasa de recidiva bioquímica, que alcanza el 59% en su serie de 843 pacientes con tumores localmente avanzados tratados con prostatectomía radical. Con ello concluyen que es importante conocer el alto riesgo de recidiva bioquímica que presenta ese grupo de pacientes en los años posteriores a la cirugía, para así poder plantear las estrategias de seguimiento para la terapia de rescate o bien el tratamiento adyuvante tras la misma (433). Dado que se conoce esa alta probabilidad de progresión bioquímica, en muchos de estos pacientes con estadio

patológico avanzado es difícil evaluar la progresión precoz ya que se indicará directamente la terapia adyuvante. Eso es precisamente lo que observamos en doce pacientes de nuestra serie, a los que se indicó directamente terapia adyuvante debido a que presentaban estadios avanzados, ciertos factores de riesgo o persistencia bioquímica tras la cirugía (primer PSA postoperatorio por encima de 0,2). Son esos pacientes los que fueron definidos en este trabajo como “*indeterminados*” para progresión bioquímica.

Briganti et al. en 2015 analiza su serie de 2.065 pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo tratados con prostatectomía radical sin otras terapias adyuvantes entre los años 1991 y 2011 en siete centros de referencia terciarios, con el fin de determinar las tasas de supervivencia libre de progresión bioquímica a los cinco años, así como la tasa de supervivencia cáncer específica en este grupo de pacientes. Con un tiempo medio de seguimiento de 70 meses, la tasa de progresión bioquímica a los cinco años para el estadio localizado pT2 fue del 26,8%, del 42% para el pT3a y del 62% para el pT3b/pT4 (434). Venclovas et al. en 2019 evalúan el tiempo hasta la recidiva bioquímica tras la cirugía en los 433 pacientes de su serie con cáncer de próstata de alto riesgo tratados únicamente con prostatectomía radical. Con una mediana de seguimiento de 64 meses, obtienen una tasa de supervivencia libre de progresión bioquímica a los 10 años del 34,2%. Los hombres con una progresión bioquímica precoz, en el primer año tras la cirugía, presentaban peores tasas de supervivencia libre de progresión metastásica a 10 años, 49,8% vs 81,1%, respectivamente. El análisis multivariante confirmó que el tiempo hasta la progresión bioquímica dentro del primer año predice el riesgo de progresión metastásica y de muerte cáncer específica. Así concluyen que dichos resultados pueden ayudar a mejorar la clasificación de los pacientes e indicar las distintas estrategias de seguimiento y tratamientos más agresivos para los pacientes con mayor riesgo de progresión bioquímica, sobre todo en aquellos con progresión precoz de la enfermedad (435). Estos mismos datos fueron observados en nuestro estudio, donde el 56,4% de los pacientes que progresaron bioquímicamente habían presentado una progresión precoz de la enfermedad en el año siguiente a la cirugía, indicándose inmediatamente a su detección tratamientos adyuvantes y/o de rescate consiguiendo a corto o medio plazo respuestas adecuadas a los mismos.

No se pudo evaluar a largo plazo el riesgo de desarrollo de metástasis ni de mortalidad cáncer específica en este subgrupo de pacientes, dado que para evaluar esos eventos habría que ampliar el tiempo de seguimiento.

7.6.6 Afectación márgenes quirúrgicos

Los patólogos de nuestro hospital, siguiendo las recomendaciones del *College of American Pathologists* (CAP) (436) y la estadificación de acuerdo a la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (231), consideran bordes quirúrgicos positivos cuando las células tumorales contactan con la tinta de la superficie de la pieza (230). El estado de los bordes quirúrgicos es independiente del estadio anatomopatológico, aunque su incidencia se correlaciona con él, y dicho estado debe distinguirse de la afectación extraprostática que es cuando el tumor sobrepasa la cápsula prostática afectando al tejido adyacente (437). Hallar un margen quirúrgico positivo asociado a enfermedad extraprostática en la pieza de prostatectomía radical es un factor documentado de mal pronóstico para el riesgo de progresión bioquímica (438). Sin embargo, no existe tanto acuerdo en la literatura sobre la relación entre un margen quirúrgico positivo sin afectación extraprostática, y el riesgo de progresión bioquímica, lo cual se analiza en nuestro trabajo y defienden también algunos autores (439), mientras que otros distinguen entre si esos márgenes quirúrgicos se producen en cánceres de próstata de bajo riesgo o de intermedio y alto riesgo, siendo este último grupo el que asocian con el riesgo de progresión bioquímica (440,441). La incidencia de progresión bioquímica en los pacientes con afectación de márgenes es muy variable, oscilando según las diferentes series entre el 6% y el 60%, ya que puede estar influenciada por otras muchas variables, desde la selección de los pacientes para la cirugía hasta el grado de Gleason en el margen quirúrgico, el estadio patológico o la ya comentada, afectación extraprostática, entre otras (442). En nuestro estudio solo un 10% de los pacientes presentaba enfermedad extraprostática por lo que no se pudo valorar, junto a la afectación de los márgenes quirúrgicos, cómo podría afectar al riesgo de progresión bioquímica.

En nuestra serie de pacientes se observó que el 48% de los que tenían algún tipo de afectación de márgenes progresó bioquímicamente durante el seguimiento en consultas, con un tiempo medio de seguimiento de 81 meses. En cambio, la tasa de

progresión bioquímica en los pacientes sin márgenes quirúrgicos afectos fue tan solo del 4,5%, por lo que la afectación se asoció a progresión de manera significativa. Más interesante aún resulta destacar que de los 39 pacientes que progresaron bioquímicamente (27,5% de la serie), la mayoría, el 92% presentaba algún tipo de afectación de márgenes quirúrgicos.

Muchos autores tienen en cuenta la afectación de márgenes quirúrgicos a la hora de sus análisis, aunque pocos lo hacen distinguiendo según el grado de extensión de los mismos.

Las guías Europeas de Urología reseñan que aún no existen datos suficientes que demuestren la relación entre la extensión de los bordes positivos y el riesgo de recidiva (16,443). Sin embargo, refieren en opinión de experto que es importante que se determine de alguna forma la multifocalidad de los bordes, bien mediante milímetros lineales de extensión o a través del número de bloques de la pieza con bordes positivos, pues consideran que existe asociación (108). Los patólogos de nuestro hospital se rigen por las guías del *College of American Pathologist* (CAP) (436), que son las que indican y definen cómo debe realizarse dicha distinción.

En nuestro estudio, siguiendo las guías del CAP hemos distinguido la extensión de afectación de los márgenes quirúrgicos clasificándola como unifocal o multifocal, resultando un 62,7% de márgenes quirúrgicos afectos de manera unifocal y el 37,3% restante de manera multifocal. La incidencia de progresión bioquímica según dicha clasificación para afectación de márgenes quirúrgicos de la pieza, mostró diferencias estadísticamente significativas.

Stephenson et al. en 2009 analizan en su cohorte de 1.501 pacientes intervenidos de prostatectomía radical la relación entre el número, extensión y localización de los márgenes con la progresión bioquímica. Sus resultados mostraron que la presencia de afectación de márgenes se asocia de manera independiente con el aumento de riesgo de recurrencia bioquímica, siendo los márgenes múltiples y extensos los que mayor impacto presentaban comparados con los unifocales (444). Datos muy similares se observaron también en nuestro estudio, donde se ha demostrado que la aparición de progresión en los pacientes con afectación de márgenes de manera

multifocal es significativamente superior (80%) a la que presenta los pacientes con afectación unifocal (50%) o aquellos sin afectación de márgenes quirúrgicos (4,5%).

Shikanov et al. en el mismo año, tras analizar su serie de 243 prostatectomías robóticas con afectación de márgenes, observaron que la incidencia de márgenes afectos en pacientes con estadios órgano-confinados era del 11% frente al 41% de los que presentaban tumores localmente avanzados, influyendo por tanto también en el riesgo de progresión bioquímica. A diferencia de nuestro trabajo, ellos tienen en cuenta la extensión de los márgenes en milímetros lineales del borde, poniendo el límite en mayor o menor de 1 milímetro de extensión lineal, y no a la unifocalidad o multifocalidad de los mismos como se determina en nuestro estudio. Así concluyen que si la extensión del margen quirúrgico era inferior a 1 mm, la tasa de recidiva bioquímica era similar a la de aquellos pacientes con márgenes negativos, mientras que los que presentaban una extensión de margen superior tenían mayor incidencia de progresión bioquímica (445).

Sin embargo, Lake et al. en 2010 analiza las características de los márgenes y su extensión lineal, distinguiendo los positivos entre unifocales (igual o menor a 3 mm) y multifocales (extensión superior a 3 mm), para determinar si existen diferencias según la extensión con el riesgo de progresión bioquímica y concluyen que la afectación de los márgenes confieren por sí sola mayor riesgo de progresión bioquímica, incluso en tumores órgano-confinados e independientemente de la extensión de los mismos, aunque pudiendo estar afectado el riesgo de progresión según otras variables clínico-patológicas como el grado de Gleason en la pieza quirúrgica (446).

Aunque aún no aparece demostrado de manera suficiente en la literatura la relación entre la extensión en milímetros lineales del margen positivo y el riesgo de recurrencia bioquímica, la última actualización de las guías europeas de Urología lo recomiendan (108), marcando además el límite en mayor o menor de un milímetro para definir los márgenes focales o extensos. Sin embargo, no existe consenso al respecto, observando que las guías americanas de Anatomía Patológica marcan ese límite de extensión tumoral en los 3 milímetros (298), como algunos autores anteriores.

En los pacientes de nuestro estudio no estaba disponible dicha información ya que las normas de descripción de afectación de márgenes en ese momento no contemplaban la extensión, ateniéndose únicamente a la unifocalidad o multifocalidad de los mismos.

Song et al. concluyen en 2013 que el estado de los bordes quirúrgicos pueden considerarse un factor de riesgo independiente para predecir progresión bioquímica (447). En nuestro estudio, el 92% de los pacientes que progresaron bioquímicamente presentaba algún tipo de afectación de márgenes quirúrgicos en la pieza. Caracterizando la afectación de márgenes como negativa o positiva, que sumaba unifocal y multifocal, y la progresión indeterminada como progresión, la incidencia de progresión bioquímica resultó en nuestro trabajo quince veces más elevada en pacientes con afectación que en pacientes sin ella. Este resultado es importante ya que determinó que la afectación de márgenes por sí misma se asoció con fuerza al riesgo de aparición de progresión bioquímica, incrementándose ese impacto al ajustarse en presencia de otras variables influyentes.

En la misma dirección que Lake (446), Servoll et al. en 2014 (448) realizan un análisis univariante de 303 pacientes intervenidos mostrando que un Gleason igual o mayor de 7(4+3) y una extensión de margen positivo mayor de 3 mm se asociaron significativamente a tasas más elevadas de fracaso bioquímico en comparación con un Gleason menor o igual a 7(3+4) y una extensión de tumor menor o igual a 3 mm, respectivamente. Una extensión lineal menor o igual de 3 mm pareció tener el mismo resultado clínico que el grupo con márgenes negativos. En el análisis multivariado que realizaron, un margen quirúrgico positivo extenso, considerando la extensión como una longitud mayor o igual a 3 mm, siguió siendo un factor predictor independiente de fracaso bioquímico (448). De manera análoga, aunque no se disponía de la información de la extensión en milímetros del margen positivo en los pacientes de este estudio, sí se analizó con respecto a la afectación de tipo unifocal y multifocal de los mismos, resultando significativamente diferente los márgenes afectos de manera multifocal, los cuales discriminaban mucho mejor la presencia de progresión bioquímica que los unifocales.

En una revisión sistemática y metaanálisis recientemente publicado en octubre de 2020, donde consideran 14.108 pacientes, de los cuales 2.454 presentaban márgenes quirúrgicos y 428 progresión bioquímica, se ha encontrado relación entre el grado de Gleason detectado en el margen quirúrgico y el riesgo de progresión bioquímica, dato del que no disponíamos en nuestro trabajo pero que es interesante para futuros estudios. Un grado de Gleason 4 en el margen quirúrgico se asoció significativamente a progresión bioquímica en comparación con un Gleason 3 (índice de riesgo combinado, 1,87; IC 95%, 1,53-2,28). Por ello, consideran el grado de Gleason detectado en el margen quirúrgico un factor pronóstico de progresión bioquímica, por lo que debe registrarse en cada informe patológico, ya que, de este modo, algunos pacientes podrían ser considerados para terapia multimodal con radioterapia adyuvante (449).

En 2018, Zhang et al. publican un metaanálisis que abarca 32 estudios e incluye 141.222 pacientes con el objetivo de evaluar la asociación entre el estado de los márgenes y su valor pronóstico para la supervivencia libre de progresión bioquímica, supervivencia global y cáncer específica, pudiendo determinar que la presencia de márgenes quirúrgicos positivos se asocia como factor de riesgo independiente a cada uno de los tres eventos anteriores (450). El mismo grupo publica en noviembre de 2020 otro metaanálisis donde concluye igualmente el mayor riesgo de muerte cáncer específica entre los pacientes con afectación de márgenes y más aún con estadio patológico avanzado, T3-T4, y Gleason mayor o igual a 8 (451). Los resultados de nuestro análisis también apoyan esta afirmación ya que la presencia de afectación de márgenes quirúrgicos en nuestros pacientes ha incrementado por sí solo el riesgo de progresión bioquímica.

7.6.7 Infiltración perineural

El 46,2% de los pacientes que progresaron bioquímicamente en nuestro estudio presentaba infiltración perineural en la pieza quirúrgica. Esto nos indicaba un más que probable impacto de la infiltración en la progresión. Cuando la influencia fue evaluada, la presencia de infiltración perineural se asoció a progresión bioquímica en el 66,7% de los pacientes mientras que el 75,7% de los pacientes sin infiltración no progresó. Como consecuencia esto se tradujo en que pacientes con infiltración

perineural en la pieza de prostatectomía radical respecto a los que no la tenían presentaron seis veces más riesgo de progresar bioquímicamente.

A pesar de constituir una de las principales vías de diseminación de los tumores malignos, no se ha demostrado de manera concluyente a fecha de hoy que la infiltración perineural tenga un valor pronóstico independiente para el cáncer de próstata. Sí puede afirmarse que, en los últimos años, sobre todo debido a la mayor necesidad de clasificar mejor a los pacientes para tratar de establecer las estrategias de vigilancia activa o para la indicación de la terapia más adecuada, ya se ha estado analizando más a fondo este parámetro.

Algunos trabajos defienden, al igual que nuestro estudio, la asociación existente entre la infiltración perineural en la pieza quirúrgica y un mayor riesgo de progresión bioquímica. Ristau et al. en 2015 concluyen tras el análisis de su serie de 2.500 pacientes que la presencia de invasión perineural en la pieza condiciona que el riesgo de presentar recurrencia bioquímica sea hasta cuatro veces mayor, realizando también el estudio para el hallazgo de infiltración perineural en la biopsia, resultando que multiplica por 1,5 el riesgo de progresión bioquímica (452). En nuestro estudio, la relación entre la infiltración perineural y el riesgo de progresión bioquímica tras la cirugía la hemos analizado únicamente con los datos obtenidos de la pieza ya que no teníamos esa información recogida para la biopsia, dado que además es un hallazgo en la misma poco frecuente. Otras publicaciones recientes también analizan esta relación con los datos obtenidos en la biopsia y refieren que la infiltración perineural está relacionada con otros factores adversos en la pieza de prostatectomía radical que también pueden relacionarse con el riesgo de progresión bioquímica como puede ser el estadio patológico, la infragradación en la biopsia con un grado de Gleason mayor en la pieza, la infiltración de vesículas seminales o la enfermedad extraprostática (453,454).

Ström et al. en 2020 publican con el mismo objetivo los análisis de su serie de 918 pacientes sometidos a prostatectomía radical y seguidos de manera prospectiva hasta la progresión bioquímica (tiempo medio de seguimiento de 50 meses), mostrando que el valor pronóstico de presentar infiltración perineural en la biopsia duplica en sus pacientes el riesgo de progresión bioquímica en sus pacientes.

También observan un aumento independiente del riesgo de presentar un estadio avanzado en la pieza quirúrgica en aquellos pacientes con infiltración perineural en la biopsia (455).

La infiltración perineural también ha resultado ser un factor predictivo independiente clínicamente relevante para progresión bioquímica tras cirugía en nuestros análisis multivariados, multiplicando por cuatro el riesgo de su aparición, por lo que debe registrarse siempre su estado en los informes anatomopatológicos.

7.6.8 Análisis multivariantes

7.6.8.1 Porcentaje de cáncer y milímetros totales de tumor en biopsia para progresión bioquímica

La lectura de los resultados univariados sobre la influencia de determinadas características de la biopsia y de la pieza quirúrgica en la aparición de progresión bioquímica tras cirugía en cáncer de próstata, nos permitió analizar para este evento de manera multivariada el riesgo que generan específicamente los dos factores principales en estudio, la extensión total de tumor en biopsia medida tanto en milímetros como en porcentaje, en presencia de otras características clínicas influyentes.

Para ello se crearon sendos modelos multivariantes de regresión logística binaria partiendo de la extensión total de tumor en biopsia junto a la presencia de varias características influyentes. El resultado final de ambos análisis fue destacable desde la perspectiva de identificar la extensión tumoral en biopsia, en milímetros y en porcentaje, como un factor predictivo independiente de exactamente las mismas variables predictivas para el riesgo de aparición de progresión bioquímica tras la cirugía. Esas variables predictivas fueron: un grado de Gleason 7(4+3) o mayor, la afectación de márgenes quirúrgicos y la presencia de infiltración perineural. Además, a ello hay que sumar la información del impacto similar que produce cada variable en el riesgo de progresión bioquímica en ambos modelos y la medida de estimación del mismo que proporciona la extensión tumoral en biopsia, tanto en milímetros como en porcentaje. Con todo, estos resultados confirman que los dos métodos de cuantificación de tumor en la biopsia tienen la misma importancia

pronóstica a la hora de predecir el riesgo de aparición de progresión bioquímica tras prostatectomía radical, siendo ambos por tanto intercambiables, proporcionando este estudio una medida de ese riesgo tanto en milímetros como porcentaje.

Poder aproximar el riesgo real de ocurrencia de recidiva bioquímica para cada uno de los pacientes es uno de los principales objetivos que nos lleva a seguir investigando sobre factores de riesgo y cómo cada uno de ellos influye en la progresión de la enfermedad tras la cirugía. De esta manera, podrán diseñarse estrategias terapéuticas más personalizadas y mejor dirigidas que optimizarán los resultados del control de la enfermedad a largo plazo.

Para valorar la interrelación entre los diferentes parámetros y la probabilidad de aparición de recidiva se han diseñado a lo largo del tiempo diferentes modelos estadísticos que incluían variables preoperatorias algunos y otros, postoperatorias. Además, muchos de estos modelos tienen en cuenta el tiempo hasta la progresión bioquímica, variable que no se pudo recoger de manera exacta y específica en todos los pacientes de nuestro estudio. Por ello, en este trabajo no se realizaron curvas de supervivencia ni modelos de supervivencia de regresión de Cox, sino que se analizó la influencia predictiva pronóstica de determinadas variables del estudio en el riesgo de aparición de progresión bioquímica tras la cirugía, sin tener en cuenta el momento exacto en que ocurre.

Los primeros investigadores en intentar determinar el pronóstico de sus pacientes relacionando variables pretratamiento con el riesgo de progresión bioquímica fueron D'Amico et al. en 1998, quienes diseñaron un modelo para predecir la recidiva bioquímica a dos años en función del nivel de PSA al diagnóstico, el grado de Gleason en la biopsia y el estadio clínico. Aunque este modelo no tuvo validación externa, parece que su sencillez y claridad hizo que fuera bien aceptado internacionalmente, siguiendo aún vigente en nuestra práctica clínica diaria (235). También en 1998, Kattan et al. publican su modelo con las mismas variables preoperatorias que D'Amico realizado con una serie de 983 pacientes (351). Un año más tarde publican otro modelo que incluía, además de dichas variables, otras postoperatorias como el estadio T3 en la pieza (afectación extraprostática o de vesículas seminales), el estado de los márgenes quirúrgicos o de los ganglios

linfáticos con el que consiguieron predecir el riesgo de progresión bioquímica a los siete años de la cirugía, analizando a 996 pacientes (456). A partir de estos modelos se han desarrollado las actuales calculadoras pronósticas de progresión bioquímica del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, muy utilizadas en nuestros días, las cuales están disponibles de manera gratuita en la página web oficial del *MSKCC* de Nueva York, tanto para variables de entrada pre-tratamiento (457) como post-tratamiento (458) y predicen el riesgo de progresión bioquímica a los dos, cinco, siete y diez años tras la cirugía, además de pronosticar la supervivencia cáncer específica a quince años. Aunque en este trabajo no inferimos el tiempo hasta la progresión bioquímica sino el riesgo de aparición de la misma y se dispone de una serie de pacientes más pequeña, los resultados de los análisis multivariados coinciden con esos modelos al identificar en la fase final tres de las mismas variables predictivas: el PSA al diagnóstico, el grado de Gleason en la pieza y la afectación de márgenes quirúrgicos.

Posteriormente, Cooperberg et al. en 2005 en su cohorte de 1439 pacientes, diseñan otro modelo en la Universidad de California que es conocido actualmente como *CAPRA-Score*. Este trabajo es el primero que recoge entre sus variables principales parámetros histopatológicos, como la proporción de tumor detectada en la biopsia, entre los factores predictivos pronósticos del riesgo de progresión bioquímica. En este modelo, la presencia de un 34% o más de porcentaje de tumor en biopsia incrementa en un punto la puntuación total del mismo. Un impacto importante el que aporta este parámetro, pues se sabe que un incremento de dos puntos en la puntuación global de este modelo *CAPRA* duplica el riesgo de recurrencia bioquímica (*punto VI del apartado 2.8.6.3*) (242). El factor principal de nuestro estudio era también el parámetro histopatológico de la carga tumoral en la biopsia, tanto en porcentaje como en milímetros, el cual fue identificado como factor predictor independiente de la aparición de progresión bioquímica. Resultó que un incremento del 20% en la proporción de cáncer total detectado en biopsia duplicaba el riesgo de aparición de progresión bioquímica tras la cirugía, independientemente de presentar el paciente márgenes quirúrgicos positivos, un grado de ISUP en pieza mayor de 2 o mostrar infiltración perineural. Cuando se analizó la extensión tumoral en milímetros totales afectos en biopsia, resultó que un incremento de 20

milímetros en la extensión tumoral en biopsia triplicaba el riesgo de aparición de progresión bioquímica, también independientemente de la presencia o no de las mismas características. Estos resultados demostraron que la presencia de progresión bioquímica tras la cirugía depende de la extensión tumoral que presente la biopsia, ya sea cuantificada en porcentaje o en milímetros, y da una medida de su impacto en presencia de las mismas variables, lo cual garantiza utilizar con fiabilidad cualquiera de las dos formas de cuantificar la extensión de tumor en biopsia.

Stephenson et al. en 2006 con 1.978 pacientes, publican otro trabajo modelando con las mismas variables clásicas preoperatorias de D'Amico y que también fueron utilizadas por los anteriores autores. El mismo grupo de Stephenson et al. un año antes había publicado su modelo desarrollado a partir de variables post-tratamiento de 1.881 pacientes intervenidos de cáncer de próstata con diagnóstico de tumor clínicamente localizado y con seguimiento mayor de diez años. El modelo incluía los niveles de PSA postquirúrgicos, el grado primario de Gleason en pieza, el estadio patológico T3 (afectación extraprostática o infiltración de las vesículas seminales), el estado de los ganglios linfáticos y la afectación de márgenes quirúrgicos, para lograr inferir el riesgo de progresión bioquímica a diez años. Dicho modelo fue validado externamente por separado en dos cohortes independientes de 1782 pacientes y 1357 pacientes, respectivamente con un índice de concordancia por encima de 0,8 (459).

Suardi et al. en 2008 realizan un nomograma a partir de variables post-tratamiento en 601 pacientes con un seguimiento de hasta veinte años y valoran además los resultados de la radioterapia adyuvante. Observan que un grado de Gleason igual o mayor a 8 en la pieza de prostatectomía multiplica por cinco el riesgo de progresión bioquímica, un estadio avanzado, mayor o igual a T3, multiplica por 3,5 el riesgo de progresión y la afectación de márgenes lo hace por 2,5 (460). En nuestros dos modelos, la afectación unifocal o multifocal de márgenes quirúrgicos de la pieza fue la característica que generó mayor riesgo de aparición de progresión bioquímica del tumor, multiplicándolo por cincuenta cuando se midió en biopsia el porcentaje total de cáncer o por sesenta en el modelo con los milímetros totales afectos. También resultó en ambos modelos que la infiltración perineural en la pieza

multiplicó por cuatro el riesgo de progresar el tumor. No obstante, estos datos nos indicaron que habría que estudiar estas características en un modelo con mayor número de pacientes y en presencia de otras variables, para poder ajustar mejor esos impactos en la aparición de progresión bioquímica tras cirugía.

Walz et al. en 2009 diseñaron un nomograma para predecir mediante el seguimiento de 2911 pacientes intervenidos de cáncer de próstata clínicamente localizado, el riesgo de recurrencia bioquímica precoz durante los dos primeros años tras la cirugía. Utilizaron modelos de regresión de Cox, observando que un Gleason en pieza mayor o igual a 7, la invasión de vesículas seminales y la afectación de ganglios linfáticos eran los predictores más fuertemente asociados al riesgo de progresión bioquímica de manera precoz. Este nomograma tuvo validación externa y su índice de concordancia fue de 0,82. Concluyeron que con su aplicación se pueden detectar a los pacientes que presentan más riesgo de progresión bioquímica precoz, con el consiguiente riesgo de progresión metastásica o de mortalidad cáncer específica, por lo que ayudaría a decidir los pacientes candidatos ideales para los ensayos de tratamientos adyuvantes (461).

Con respecto al grado de Gleason, al igual que le sucede a Walz, el punto de corte detectado en nuestros modelos estuvo también en el grupo de Gleason 7, en nuestro caso, Gleason 7(4+3) o grado de ISUP 3. Así, resultó que un grado ISUP 3 o superior en la pieza quirúrgica multiplicó por doce el riesgo de progresión bioquímica del tumor en el modelo diseñado con el factor porcentaje de tumor en la biopsia y por catorce en el diseñado para la extensión tumoral en milímetros.

Actualmente, la clasificación para los grupos pronósticos pretratamiento según D'Amico o según la propia clasificación actual de la AEU (*ver apartado 2.8.6.3*), presentan un problema de agrupación en cuanto al grado de Gleason 7, ya que incluye tanto a los 7(3+4) como a los 7(4+3). El subgrupo 7(3+4) a nivel pronóstico es más similar al Gleason 6(3+3), considerado de bajo riesgo; mientras que el subgrupo 7(4+3) presenta un riesgo sustancialmente mayor para progresar tras la terapia recibida (462,463). Eso es precisamente lo que se observó también en nuestros resultados, donde un grado de Gleason 7(3+4) se asoció a progresión tan solo en un 28%, mientras que un grado igual o mayor a 7(4+3) se asoció a progresión

bioquímica en un 60%. Igual que en este grupo de riesgo intermedio ocurre para el grupo de alto riesgo de la clasificación de D'Amico donde incluyen el Gleason 8 junto al Gleason 9 y 10. Existen ya muchos artículos que respaldan un pronóstico adverso mayor para el patrón 5 de Gleason que para el 4 (228,464).

En base a estos sistemas de clasificación de D'Amico y los derivados del mismo, los pacientes pueden tener uno, dos o los tres factores de riesgo y seguirán perteneciendo al mismo grupo pronóstico para progresión, sin distinción, lo que implica que dentro de cada grupo existan pacientes muy heterogéneos y con distinto nivel pronóstico. A esto se suma que no tienen en cuenta los factores histopatológicos, los cuales ya se ha demostrado que tienen poder pronóstico, como pueden ser la presencia del patrón primario 4-5, el porcentaje de tumor detectado en la biopsia o el número de cilindros afectados, características que sí recogen los actuales nomogramas americanos como el del MSKCC, UCSF-CAPRA o la NCCN y la nueva actualización del grupo de Cambridge (CPG).

En un reciente artículo titulado *“Predicting Prostate Cancer Death with Different Pretreatment Risk Stratification Tools: A Head-to-head Comparison in a Nationwide Cohort Study”*, publicado en el *European of Urology* de febrero de 2020, tras analizar a más de 150.000 varones con cáncer de próstata no metastásico, se concluyó que los mejores modelos predictivos pronósticos de riesgo de progresión y muerte cáncer específica son precisamente tres de los nomogramas previamente nombrados: MSKCC, UCSF-CAPRA y CPG (465). Al igual que en estos modelos, nuestros análisis multivariados también identificaron como factores predictivos independientes los datos histopatológicos en relación a la carga tumoral detectada en la biopsia, así como la subdivisión del grado de Gleason intermedio, tal y como aconseja la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP).

En España, aún no existe un modelo predictivo o sistema de clasificación propio validado a nivel nacional. Actualmente, nos regimos por el sistema de clasificación de las guías europeas que, como se ha comentado anteriormente, deriva del sistema de clasificación de D'Amico y de momento no incluyen los factores histopatológicos.

El presente estudio nos ha permitido conocer con mayor profundidad el comportamiento del cáncer de próstata en nuestra serie de pacientes, según los

parámetros morfológicos y bioquímicos que tenemos vigentes en la actualidad. Este conocimiento nos servirá para determinar mejor el estadio del tumor y sus riesgos, con el que poder decidir la indicación para el paciente de vigilancia activa o de tratamiento quirúrgico (con o sin preservación de bandeletas neurovasculares), radioterápico o braquiterápico, entre otros, y de las posibilidades de éxito tras el mismo. Este trabajo también nos informó de las características que influyen en la aparición de recurrencia bioquímica tras el tratamiento, sugiriendo el planteamiento de estrategias de seguimiento o terapias adyuvantes. Igualmente, nos permitirá seguir investigando y poder plantear en un futuro nuevos ensayos clínicos o estudios prospectivos que relacionen dichos hallazgos con otros parámetros nuevos, aún en desarrollo y estudio, como podrían ser pruebas de imagen como la RMNmp o la ecografía por fusión o perfiles y marcadores genéticos. Todo ello facilitará el diseño de modelos predictivos y/o pronósticos más completos y se traducirá en nomogramas más precisos para estimar el riesgo de los eventos estudiados.

Dando un paso más hacia el futuro, el auge de las Tecnologías de la Información y de la Comunicación (TIC) en el ámbito médico ha abierto en los últimos años nuevas posibilidades de exploración en base a las grandes cantidades de datos generados y almacenados, con el objetivo de poder mejorar los diagnósticos, los tratamientos individualizados o incluso poder predecir situaciones futuras en los pacientes con cáncer de próstata. El uso de tales datos es posible debido al avance tecnológico respecto al almacenamiento y procesamiento de grandes cantidades de datos, lo que se conoce como *Big Data*. Estas colecciones de datos son usadas también por la Inteligencia Artificial (IA), la cual tiene la capacidad de simular aspectos de la inteligencia humana como el aprendizaje o la resolución de problemas.

Con respecto al *Big Data* y la IA en el cáncer de próstata, existen recientes estudios centrados, principalmente, en la aplicación de la inteligencia artificial en el diseño de modelos que desempeñen un papel integral en el diagnóstico, mejora en la formación y resultados quirúrgicos, así como en el desarrollo de herramientas de predicción del cáncer de próstata. Hameed et al. en febrero de 2021 analizan la aplicación de la IA en cáncer de próstata, indicando que todavía está en sus inicios,

pero con resultados preliminares prometedores de algunos modelos en diversos ámbitos del cáncer de próstata. Refieren que las innovaciones a través de la IA permitirán proporcionar en un futuro una atención individualizada a cada uno de los pacientes (466). En dicho artículo nombran algunas de las publicaciones con más trascendencia en la actualidad a nivel de IA y *Big Data* en cáncer de próstata, las cuales desarrollamos brevemente a continuación:

- Estudios que aplican IA en el diagnóstico del cáncer de próstata. Yuan et al. en febrero de 2019 utilizan algoritmos de IA para la localización y diagnóstico de lesiones de cáncer de próstata en imágenes de la RMNmp en secuencias T2W y ADC, llegando a alcanzar una precisión de un 86,92% (467).

Wildeboer et al. en febrero de 2020, utilizando también algoritmos de IA, presentaron un estudio que tenía como objetivo la localización automática del cáncer de próstata basado en características observadas en las imágenes obtenidas con ultrasonidos transrectales.

- En cuanto a estudios relacionados con la predicción de los resultados del cáncer de próstata tras tratamiento, Nicolae et al. en marzo de 2017, presentan una aplicación de algoritmos de IA con el fin de generar automáticamente planes de tratamiento de braquiterapia de próstata a baja tasa de dosis con resultados de alta calidad (468). Koo et al. en octubre de 2020 estudiaron la predicción de los resultados del tratamiento de cáncer de próstata en términos de supervivencia global, supervivencia cáncer específica y tiempo hasta la resistencia a la castración. Para ello, desarrollaron un sistema de soporte de toma de decisiones, proporcionando resultados de supervivencia individualizados a 5 y 10 años según la estrategia de tratamiento inicial (469).
- A mayor escala existen varias investigaciones en cáncer de próstata como el proyecto a nivel europeo *Prostate Cancer Diagnosis and Treatment Enhancement Through the Power of Big Data in Europe* (PIONEER) publicado en junio de 2020, el cual está basado en una red europea de excelencia en materia de *Big Data* en el cáncer de próstata, formada por 32 grupos de investigación públicos y privados de nueve países europeos, entre los que se

incluye España. Basado en una plataforma única de datos, el objetivo principal de PIONEER es proporcionar evidencia de alta calidad sobre el manejo del cáncer de próstata y sus resultados liberando el potencial del *Big Data* para la racionalización de la gestión de los pacientes y la calidad de la atención sanitaria a los mismos (470). Otro proyecto a gran escala publicado en septiembre de 2020, donde también participa España, es el 695TiP ORACULUM, estudio epidemiológico observacional retrospectivo de varios países y multicéntrico que utiliza la inteligencia artificial y el procesamiento del lenguaje natural en las historias clínicas electrónicas para caracterizar la vía, la gestión y los resultados del cáncer de próstata en Europa, Oriente Medio y África (región EMEA). Recoge información interpretando los informes realizados por el médico, lo cual puede realizar en cuatro idiomas: español, inglés, francés y alemán y, posteriormente, los traduce en múltiples variables mediante el software denominado, SAVANA. ORACULUM utiliza datos procedentes de la población incluida desde enero de 2014 para describir con mayor precisión la epidemiología, el diagnóstico, el manejo, los resultados, los factores pronósticos y predictivos de respuesta de los pacientes con cáncer de próstata en todas las etapas de la enfermedad, permitiendo que el resultado del análisis aporte información adicional a la comunidad científica con la que poder formular nuevas hipótesis en futuros ensayos (471).

A nivel regional, en febrero de 2021, patólogos del hospital de Valme de Sevilla, junto con ingenieros informáticos del grupo de investigación de Robótica y Arquitectura de Computadores de la Universidad de Sevilla, han diseñado un sistema basado en la inteligencia artificial que detecta áreas tumorales en imágenes digitalizadas con un 98-99% de sensibilidad y precisión, en pocos segundos. Esta investigación se enmarca dentro del proyecto “PROMETEO” de la Junta de Andalucía, consistente en el desarrollo de una red neuronal convolucional, en inglés, *Convolutional Neural Network* (CNN), dedicada al aprendizaje para el diagnóstico y detección de las áreas de tejido cancerígeno en biopsias de próstata (472).

El procesamiento de grandes cantidades de datos, conocido como *Big Data*, y su manejo a través de IA nos muestra una oportunidad del uso de ambos para poder

mejorar el diagnóstico de cáncer de próstata, establecer tratamientos más individualizados y contar con mejores predicciones de mayor exactitud, tanto a nivel pretratamiento como tras el mismo y en la evolución de la enfermedad. Con todo ello, los resultados de nuestro estudio demuestran la incorporación de una variable como es la extensión tumoral en biopsia a considerar en el desarrollo y mejora de nuevos modelos mediante IA.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos en nuestra serie de pacientes intervenidos de prostatectomía radical pueden establecerse las siguientes conclusiones:

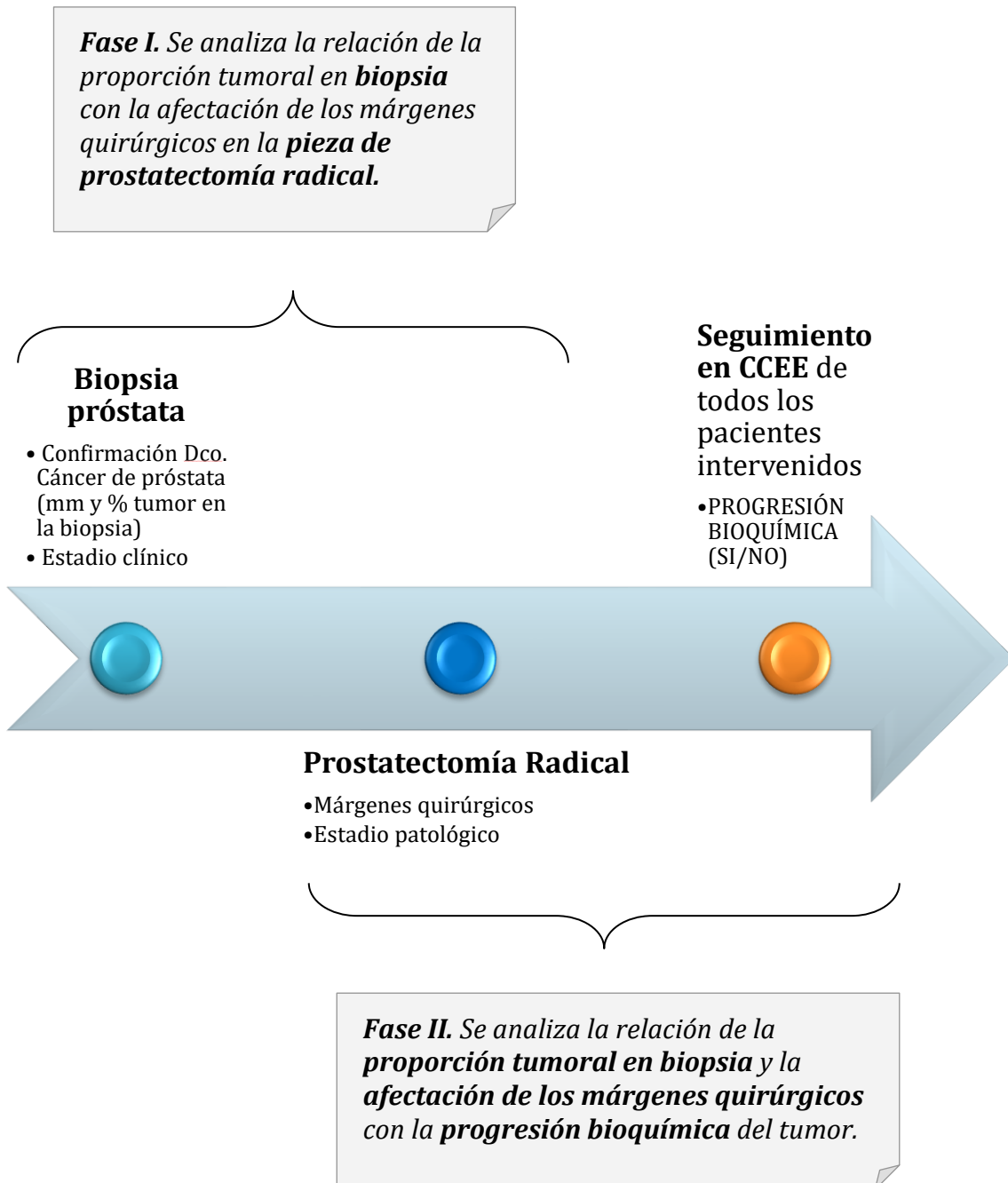
1. Existe relación entre la extensión del tumor en milímetros o en porcentaje de cilindros afectados en la biopsia y el riesgo de márgenes quirúrgicos positivos.
2. Existe relación entre la extensión del tumor en milímetros o en porcentaje de cilindros afectados en la biopsia y el riesgo de progresión bioquímica del tumor tras la cirugía.
3. La presencia de márgenes quirúrgicos afectados en la pieza de prostatectomía radical es un factor predictor que incrementa por sí mismo el riesgo de progresión bioquímica tras la cirugía.
4. La cuantificación de tumor en la biopsia, ya sea en porcentaje o en milímetros totales afectados, es un factor predictivo de la afectación de los márgenes quirúrgicos, independientemente del nivel de PSA prebiopsia y del volumen de la próstata.
5. La cuantificación de tumor en la biopsia, ya sea en porcentaje o en milímetros totales afectados, es un factor predictivo pronóstico de la progresión bioquímica del cáncer tras la prostatectomía radical, independientemente de la afectación de márgenes quirúrgicos, el grado ISUP y la infiltración perineural.

La conclusión general de este estudio es que la extensión tumoral en biopsia, cuantificada bien en porcentaje o en milímetros totales, debe incorporarse como un parámetro necesario en la construcción de nomogramas antes de la prostatectomía radical en cáncer de próstata, pues ello va a permitir un mejor ajuste del riesgo de afectación de márgenes quirúrgicos además de un mejor pronóstico de la progresión bioquímica del tumor tras la cirugía.

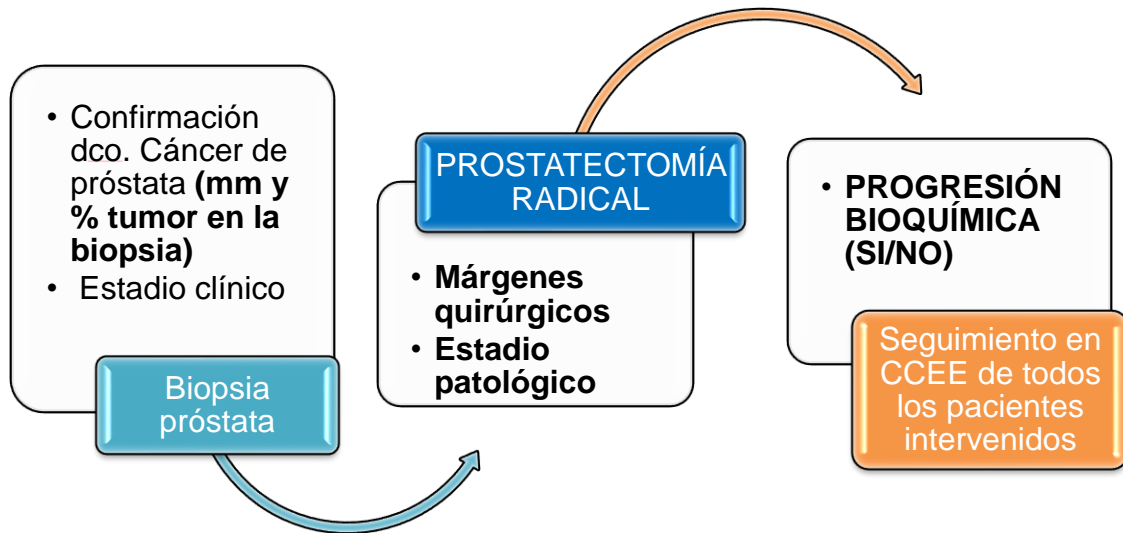
9. ANEXOS

9. ANEXOS

9.1 ANEXO I. Esquema de fases



9.2 ANEXO II. Esquema de seguimiento



9.3 ANEXO III. Consentimientos informados

9.3.1 Consentimiento Informado de Biopsia de próstata

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Orden de 8 de julio de 2009 (BOJA nº 152 de fecha 6 de agosto) por la que se dictan instrucciones a los Centros del Sistema Sanitario Público de Andalucía, en relación al procedimiento de Consentimiento Informado.

CENTRO SANITARIO	SERVICIO DE
-------------------------	--------------------

1. DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA (*) BIOPSIA PROSTÁTICA

Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, dé su consentimiento para esta intervención. Eso significa que nos autoriza a realizarla.

Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a hacerse la intervención. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida. Antes de firmar, es importante que lea despacio la información siguiente.

Díganos si tiene alguna duda o necesita más información. Le atenderemos con mucho gusto.

(*) Indicar el nombre del procedimiento/intervención a realizar; si es posible, además del nombre técnico que siempre debe figurar, puede tratar de expresarlo con un nombre más sencillo.

1.1 LO QUE USTED DEBE SABER:

EN QUÉ CONSISTE. PARA QUÉ SIRVE:

Consiste en tomar una muestra de tejido de la próstata

Se pretende poder diferenciar entre enfermedades benignas y aquellas que no lo son. Es decir, determinar si existe o no un cáncer de próstata, analizando las muestras de tejido extraídas.

CÓMO SE REALIZA:

Para su realización es necesaria la introducción de una sonda de ecografía a través del ano, como si de un tacto rectal se tratase, que permite visualizar la próstata y las vesículas seminales y seguidamente realizar una serie de punciones en las que se toman varias muestras para ser analizadas. En algunos casos puede utilizarse anestesia local.

QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ:

La realización de esta técnica puede resultar algo molesta, especialmente al introducir la sonda de ecografía y realizar las punciones. En general las molestias ceden en poco tiempo. Probablemente precisará tomar antibióticos para prevenir las infecciones y algún analgésico si las molestias fueran mayores.

EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:

Ayudará a realizar el diagnóstico diferencial entre enfermedades benignas y aquellas que no lo son.

001530

OTRAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES EN SU CASO:

No existe otra alternativa más eficaz. Los análisis de sangre (PSA) y las exploraciones radiológicas y ecográficas aportan datos orientativos sobre su problema que sólo pueden ser confirmados o descartados mediante esta prueba.

QUÉ RIESGOS TIENE:

Cualquier actuación médica tiene riesgos. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables. Pero a veces no es así. Por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en este proceso o intervención.

- LOS MÁS FRECUENTES:

- Complicaciones locales, como hematoma o dolor en la zona de intervención, aparición de sangre en la orina, en el semen, por el orificio uretral o por el ano y que suelen resolverse espontáneamente.
- Infección de orina, generalmente leve.

- LOS MÁS GRAVES:

Suelen ser los menos frecuentes.

- Reacciones vagales (mareos, sudoración palpitaciones, etc.) de intensidad variable que incluso pueden llevar a la pérdida de conocimiento.
- Reacciones a la anestesia local, que dependiendo de su intensidad pueden llegar a ser graves.
- Sepsis e infección generalizada, que puede resultar grave, incluyendo riesgo para su vida
- Hemorragia tanto durante el procedimiento como posteriormente, cuyas consecuencias y gravedad pueden ser muy diversas. Dependerá de su intensidad, oscilando desde una gravedad mínima hasta la posibilidad de riesgo para su vida. Se puede precisar la utilización de sangre y hemoderivados.
- Reacciones alérgicas o efectos indeseables, de intensidad variable, asociados a los medicamentos administrados.

Estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico pero pueden llegar a requerir una nueva intervención, generalmente de urgencia, con un riesgo para su vida.

- LOS DERIVADOS DE SUS PROBLEMAS DE SALUD:

SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA:

Pueden existir circunstancias que aumenten la frecuencia y gravedad de riesgos y complicaciones. Estas circunstancias deben ser comunicadas a su médico, para que sean valoradas.

Es importante conocer sus posibles alergias a medicamentos, si tiene alteraciones de la coagulación de la sangre y las enfermedades que padezca. Comunique también los medicamentos que esté tomando.

OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS (a considerar por el/la profesional):

OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:

- A veces, durante la intervención, se producen hallazgos imprevistos. Pueden obligar a tener que modificar la forma de hacer la intervención y utilizar variantes de la misma no contempladas inicialmente.

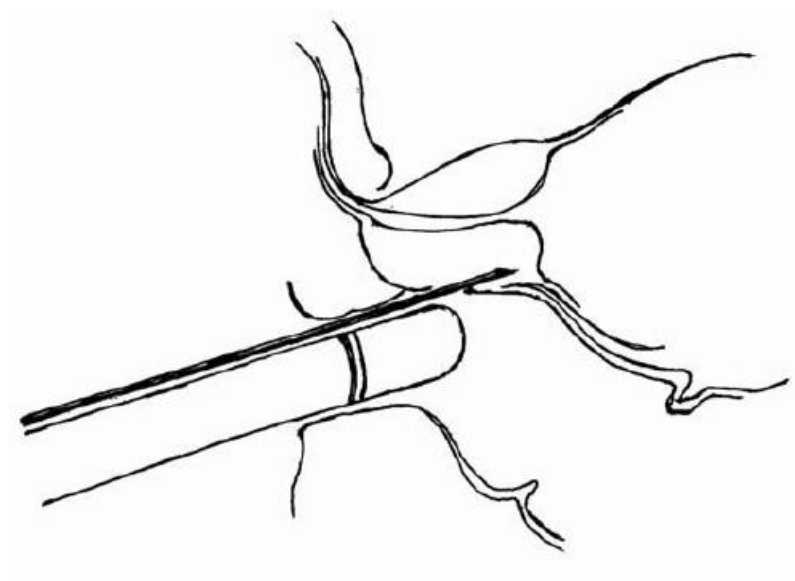
- A veces es necesario tomar muestras biológicas para estudiar mejor su caso. Pueden ser conservadas y utilizadas posteriormente para realizar investigaciones relacionadas con la enfermedad que usted padece. No se usaran directamente para fines comerciales. Si fueran a ser utilizadas para otros fines distintos se le pediría posteriormente el consentimiento expreso para ello. Si no da su consentimiento para ser utilizadas en investigación, las muestras se destruirán una vez dejen de ser útiles para documentar su caso, según las normas del centro. En cualquier caso, se protegerá adecuadamente la confidencialidad en todo momento.

- También puede hacer falta tomar imágenes, como fotos o vídeos. Sirven para documentar mejor el caso. También pueden usarse para fines docentes de difusión del conocimiento científico. En cualquier caso serán usadas si usted da su autorización. Su identidad siempre será preservada de forma confidencial.

001530

1.2 IMÁGENES EXPLICATIVAS:

(En este espacio podrán insertarse con carácter opcional imágenes explicativas, esquemas anatómicos, pictogramas etc. que faciliten y permitan explicar de manera más sencilla la información al paciente.)



001530

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

CENTRO SANITARIO	SERVICIO DE UROLOGIA
------------------	----------------------

2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

(En el caso de INCAPACIDAD DEL/DE LA PACIENTE será necesario el consentimiento del/de la representante legal)

(En el caso del MENOR DE EDAD, cuando se considere que carece de madurez suficiente, el consentimiento lo darán sus representantes legales, aunque el menor siempre será informado de acuerdo a su grado de entendimiento y, si tiene más de 12 años, se escuchará su opinión. Si el paciente está emancipado o tiene 16 años cumplidos será el quien otorgue el consentimiento. Sin embargo, en caso de actuación de grave riesgo, según el criterio del facultativo, los representantes legales también serán informados y su opinión será tenida en cuenta para la decisión.)

2.1 DATOS DEL/DE LA PACIENTE Y DE SU REPRESENTANTE LEGAL (si es necesario)

APELLIDOS Y NOMBRE, DEL PACIENTE	DNI / NIE
APELLIDOS Y NOMBRE, DEL/DE LA REPRESENTANTE LEGAL	DNI / NIE

2.2 PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO

APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA

2.3 CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña _____, manifiesto que estoy conforme con la intervención que se me ha propuesto. He leído y comprendido la información anterior. He podido preguntar y aclarar todas mis dudas. Por eso he tomado consciente y libremente la decisión de autorizarla. También sé que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuno.

SI NO Autorizo a que se realicen las actuaciones oportunas, incluyendo modificaciones en la forma de realizar la intervención, para evitar los peligros o daños potenciales para la vida o la salud, que pudieran surgir en el curso de la intervención.

SI NO Autorizo la conservación y utilización posterior de mis muestras biológicas para investigación relacionada directamente con la enfermedad que padezco.

SI NO Autorizo que, en caso de que mis muestras biológicas vayan a ser utilizadas en otras investigaciones diferentes, los investigadores se pongan en contacto conmigo para solicitarme consentimiento.

SI NO Autorizo la utilización de imágenes con fines docentes o de difusión del conocimiento científico.

(NOTA: Márquese con una cruz.)

En _____ a de de _____

EL/LA PACIENTE

Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

Fdo.:

Fdo.:

001530

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

CENTRO SANITARIO	SERVICIO DE UROLOGÍA
------------------	----------------------

2.4 RECHAZO DE LA INTERVENCIÓN

Yo, D/Dña. _____, no autorizo a la realización de esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PACIENTE _____ Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL _____

Fdo.: _____ Fdo.: _____

2.5 REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña. _____, de forma libre y consciente he decidido retirar el consentimiento para esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PACIENTE _____ Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL _____

Fdo.: _____ Fdo.: _____

001530

9.3.2 Consentimiento informado de Prostatectomía Radical

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Orden de 8 de julio de 2009 (BOJA nº 152 de fecha 6 de agosto) por la que se dictan instrucciones a los Centros del Sistema Sanitario Público de Andalucía, en relación al procedimiento de Consentimiento Informado.

CENTRO SANITARIO	SERVICIO DE UROLOGÍA
-------------------------	-----------------------------

**1. DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA (*) PROSTATECTOMÍA RADICAL.
EXTIRPACIÓN COMPLETA DE LA PRÓSTATA**

Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, dé su consentimiento para esta intervención. Eso significa que nos autoriza a realizarla.

Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a hacerse la intervención. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida. Antes de firmar, es importante que lea despacio la información siguiente.

Díganos si tiene alguna duda o necesita más información. Le atenderemos con mucho gusto.

(*) Indicar el nombre del procedimiento/intervención a realizar; si es posible, además del nombre técnico que siempre debe figurar, puede tratar de expresarlo con un nombre más sencillo.

1.1 LO QUE USTED DEBE SABER:

EN QUÉ CONSISTE. PARA QUÉ SIRVE:

Mediante este procedimiento se pretende la eliminación del tumor maligno de su próstata, con el fin de eliminar o disminuir los síntomas derivados de esta enfermedad y conseguir su curación a largo plazo.

CÓMO SE REALIZA:

Mediante esta técnica se extirpa totalmente la próstata enferma. Se hace a través de una incisión entre ombligo y pubis o bien puede realizarse por vía laparoscópica, es decir, a través de pequeños orificios en el abdomen por los que pasan unos tubos (trócares) con una pequeña cámara, y el instrumental quirúrgico. La elección de la técnica va a depender de las características de la enfermedad.

Una vez extraída la próstata enferma se sutura directamente el cuello de la vejiga a la uretra para que pueda salir la orina.

El procedimiento requiere la administración de anestesia y es posible que durante o después de la intervención sea necesaria la utilización de sangre y/o hemoderivados.

QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ:

Al extirpar la próstata en su totalidad es necesario poner una sonda vesical para asegurar la correcta salida de la orina. Esta sonda se deja normalmente un tiempo amplio. La mayor parte del cuidado y mantenimiento de la sonda puede realizarse de forma ambulatoria.

001530

EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:

Esta técnica, indicada por la presencia de un tumor maligno localizado en la próstata, se realiza con intención curativa, para intentar evitar el desarrollo progresivo del tumor y su diseminación.

OTRAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES EN SU CASO:

El tratamiento de los tumores malignos localizados de próstata, puede realizarse también mediante:

- Vigilancia: revisiones periódicas para actuar cuando el tumor muestre actividad.
- Radioterapia, externa o braquiterapia.

Todas muestran similares resultados en el control de los tumores localizados de próstata, pero en su caso usted y su urólogo han decidido la prostatectomía radical como la mejor opción.

En su caso:

QUÉ RIESGOS TIENE:

Cualquier actuación médica tiene riesgos. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables. Pero a veces no es así. Por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en este proceso o intervención.

- LOS MÁS FRECUENTES:

- Impotencia coeundi (imposibilidad física de erección del pene)
- Incontinencia urinaria transitoria, que puede durar de días a meses

- LOS MÁS GRAVES:

Suelen ser los menos frecuentes.

- Durante la intervención puede lesionarse algún vaso sanguíneo u órgano intraabdominal. Si ocurriese esto, puede ser necesario realizar una cirugía abierta inmediata o bien diferida para reparar el daño o lesión. Ese problema puede conducir a cuadro de infección abdominal severa, hipotensión, hemorragia incoercible e incluso con riesgo para su vida. Precizando la mayoría de las veces transfusión sanguínea intra o postoperatoria.
- Puede ser necesario realizar una intervención de cirugía abierta aunque inicialmente se haya intentado la vía laparoscópica, como consecuencia de problemas (sangrado, imposibilidad técnica u otras complicaciones) presentados intraoperatoriamente.
- Complicaciones abdominales como consecuencia de las heridas abdominales para los trócares (parálisis intestinal pasajera o persistente, obstrucción intestinal, lesión eléctrica de un asa de intestino delgado o del grueso que pueden manifestarse inmediata o tardíamente según la intensidad de la lesión que precise la práctica de intervenciones con resultados imprevisibles, peritonitis o infección de la cavidad intestinal, que pueden requerir reintervención con resultados imprevisibles;
- Incontinencia urinaria de carácter permanente e intensidad variable

001530

- Lesiones ureterales que pueden requerir soluciones endourológicas o quirúrgicas, incluso la extirpación del riñón;
- Lesión nerviosa por neuropraxia de compresión de zonas de apoyo,
- Fibrosis reactiva y estenosis a largo plazo,
- Linfocele;
- Retención urinaria al retirarse la sonda, que puede requerir nuevo sondaje, punción vesical o nueva cirugía;
- Estenosis de la unión vesicouretral que puede requerir las mismas medidas del punto anterior
- En caso de realizarse por vía laparoscópica puede aparecer enfisema subcutáneo por paso del CO₂ al tejido celular subcutáneo.
- Sepsis e infección generalizada, que puede resultar grave, incluyendo riesgo para su vida
- También que pueden existir complicaciones derivadas de las heridas quirúrgicas, tanto de las de los trócares como de la practicada para la extracción de la próstata, como dolor, infección, herniación de un asa intestinal por algún orificio que puede requerir cirugía, fistula, y posteriormente defecto estético por deficiente cicatrización, intolerancia al material de sutura, dolores persistentes en alguna de las cicatrices.
- Reacciones alérgicas o efectos indeseables, de intensidad variable, asociados a los medicamentos que se estén administrando
- Tromboembolismo venoso profundo o pulmonar y hemorragias digestivas cuya gravedad depende de su intensidad, pero posibles aunque se tomen medidas preventivas

Estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, sueros...) pero pueden llegar a requerir una reintervención, generalmente de urgencia, incluyendo un riesgo para su vida.

- LOS DERIVADOS DE SUS PROBLEMAS DE SALUD:

SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA:

Pueden existir circunstancias que aumenten la frecuencia y gravedad de riesgos y complicaciones. Para ser valoradas debe informar a su médico de ellas. Es importante conocer sus posibles alergias a medicamentos, si tiene alteraciones de la coagulación de la sangre y las enfermedades que padezca. Comunique también los medicamentos que esté tomando.

OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS (a considerar por el/la profesional):

OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:

- A veces, durante la intervención, se producen hallazgos imprevistos. Pueden obligar a tener que modificar la forma de hacer la intervención y utilizar variantes de la misma no contempladas inicialmente.

- A veces es necesario tomar muestras biológicas para estudiar mejor su caso. Pueden ser conservadas y utilizadas posteriormente para realizar investigaciones relacionadas con la enfermedad que usted padece. No se usaran

JUNTA DE ANDALUCÍA**CONSEJERÍA DE SALUD**

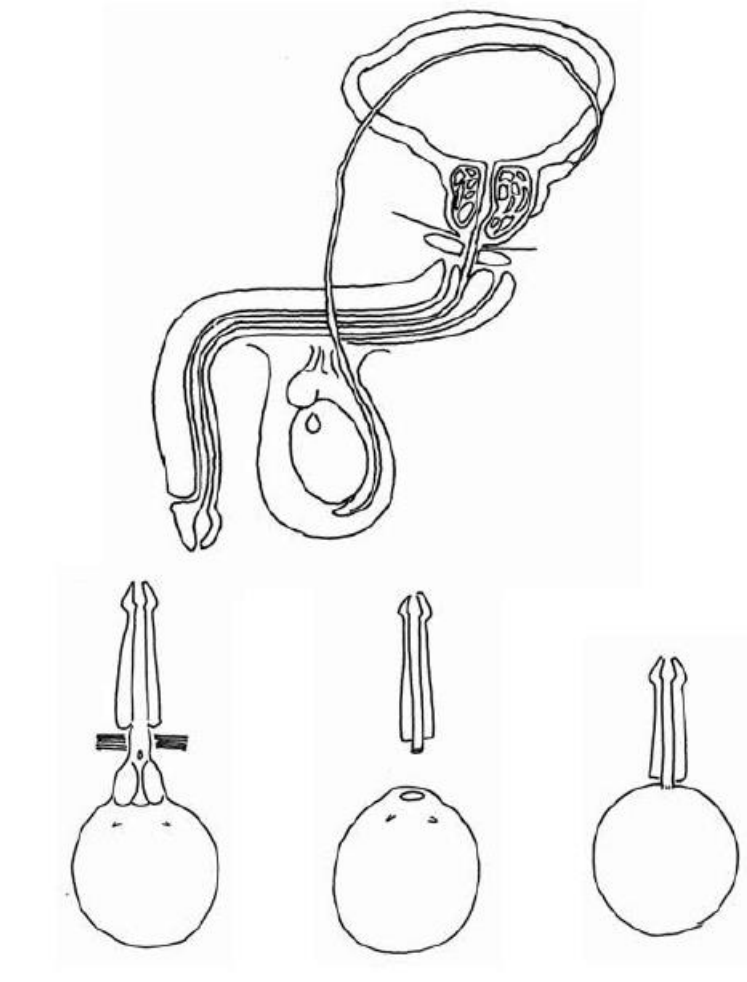
directamente para fines comerciales. Si fueran a ser utilizadas para otros fines distintos se le pediría posteriormente el consentimiento expreso para ello. Si no da su consentimiento para ser utilizadas en investigación, las muestras se destruirán una vez dejen de ser útiles para documentar su caso, según las normas del centro. En cualquier caso, se protegerá adecuadamente la confidencialidad en todo momento.

- También puede hacer falta tomar imágenes, como fotos o videos. Sirven para documentar mejor el caso. También pueden usarse para fines docentes de difusión del conocimiento científico. En cualquier caso serán usadas si usted da su autorización. Su identidad siempre será preservada de forma confidencial.

001530

1.2 IMÁGENES EXPLICATIVAS:

(En este espacio podrán insertarse con carácter opcional imágenes explicativas, esquemas anatómicos, pictogramas etc. que faciliten y permitan explicar de manera más sencilla la información al paciente.)



JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

CENTRO SANITARIO	SERVICIO DE UROLOGIA
------------------	----------------------

2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

(En el caso de INCAPACIDAD DEL/DE LA PACIENTE será necesario el consentimiento del/de la representante legal)

(En el caso del MENOR DE EDAD, cuando se considere que carece de madurez suficiente, el consentimiento lo darán sus representantes legales, aunque el menor siempre será informado de acuerdo a su grado de entendimiento y, si tiene más de 12 años, se escuchará su opinión. Si el paciente está emancipado o tiene 16 años cumplidos será él quien otorgue el consentimiento. Sin embargo, en caso de actuación de grave riesgo, según el criterio del facultativo, los representantes legales también serán informados y su opinión será tenida en cuenta para la decisión.)

2.1 DATOS DEL/DE LA PACIENTE Y DE SU REPRESENTANTE LEGAL (si es necesario)

APELLIDOS Y NOMBRE, DEL PACIENTE	DNI / NIE
APELLIDOS Y NOMBRE, DEL/DE LA REPRESENTANTE LEGAL	DNI / NIE

2.2 PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO

APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA

2.3 CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña _____, manifiesto que estoy conforme con la intervención que se me ha propuesto. He leído y comprendido la información anterior. He podido preguntar y aclarar todas mis dudas. Por eso he tomado consciente y libremente la decisión de autorizarla. También sé que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuno.

SI NO Autorizo a que se realicen las actuaciones oportunas, incluyendo modificaciones en la forma de realizar la intervención, para evitar los peligros o daños potenciales para la vida o la salud, que pudieran surgir en el curso de la intervención.

SI NO Autorizo la conservación y utilización posterior de mis muestras biológicas para investigación relacionada directamente con la enfermedad que padezco.

SI NO Autorizo que, en caso de que mis muestras biológicas vayan a ser utilizadas en otras investigaciones diferentes, los investigadores se pongan en contacto conmigo para solicitarme consentimiento.

SI NO Autorizo la utilización de imágenes con fines docentes o de difusión del conocimiento científico.

(NOTA: Márquese con una cruz.)

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PACIENTE

Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

Fdo.:

Fdo.:

001530

CENTRO SANITARIO	SERVICIO DE UROLOGÍA
------------------	----------------------

2.4 RECHAZO DE LA INTERVENCIÓN

Yo, D/Dña. _____, no autorizo a la realización de esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PACIENTE _____ Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL _____

Fdo.: _____ Fdo.: _____

2.5 REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña. _____, de forma libre y consciente he decidido retirar el consentimiento para esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PACIENTE _____ Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL _____

Fdo.: _____ Fdo.: _____

001530

10. BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Global Cancer Observatory [Internet]. [cited 2020 Nov 9]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 Jan;69(1):7–34.
3. Las cifras del cáncer en España, 2020. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2020.
4. Uroweb - European Association of Urology (EAU) [Internet]. [cited 2020 Nov 9]. Available from: <https://uroweb.org/>
5. AUA - Home - American Urological Association [Internet]. [cited 2020 Nov 9]. Available from: <https://www.auanet.org/>
6. Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. Vol. 157, *Annals of Internal Medicine.* American College of Physicians; 2012. p. 120–34.
7. Kaplan JR, Lee Z, Eun DD, Reese AC. Complications of Minimally Invasive Surgery and Their Management. *Curr Urol Rep.* 2016 Jun 1;17(6).
8. Ojewola RW, Tijani KH, Jeje EA, Anunobi CC, Ogunjimi MA, Ezenwa E V, et al. Detection of prostate cancer: comparison of cancer detection rates of sextant and extended ten-core biopsy protocols. *Niger Postgrad Med J.* 2012 Sep;19(3):137–42.
9. Rees MA, Resnick MI, Oesterling JE. Use of prostate-specific antigen, Gleason score, and digital rectal examination in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 1997 May;24(2):379–88.
10. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394–424.
11. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, Han M, Partin AW, Trock BJ, et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol.* 2011 Mar 1;185(3):869–75.
12. Murray NP, Aedo S, Fuentealba C, Reyes E, Salazar A, Guzman E, et al. The CAPRA score versus sub-types of minimal residual disease to predict biochemical failure after external beam radiotherapy. *Ecancermedalscience.* 2020 May 12;14.
13. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, et al. Registro nacional de cáncer de próstata 2010 en España. *Actas Urol Esp.* 2013 Jan;37(1):12–9.
14. Lu M, Wu S, Wu CL. Standardization of reporting discontinuous tumor involvement in prostatic needle biopsy: a systematic review. *Virchows Archiv. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH;* 2021.
15. Lorent M, Maalmi H, Tessier P, Supiot S, Dantan E, Foucher Y. Meta-analysis of predictive models to assess the clinical validity and utility for patient-centered

- medical decision making: Application to the CAncer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA) 11 Medical and Health Sciences 1117 Public Health and Health Services. BMC Med Inform Decis Mak. 2019 Jan 7;19(1).
16. Marks RA, Koch MO, Lopez-Beltran A, Montironi R, Juliar BE, Cheng L. The relationship between the extent of surgical margin positivity and prostate specific antigen recurrence in radical prostatectomy specimens. Hum Pathol. 2007 Aug;38(8):1207–11.
 17. D'Amico A V, Whittington R, Malkowicz SB, Wu YH, Chen M, Art M, et al. Combination of the preoperative PSA level, biopsy gleason score, percentage of positive biopsies, and MRI T-stage to predict early PSA failure in men with clinically localized prostate cancer. Urology. 2000 Apr;55(4):572–7.
 18. Murray NP, Aedo S, Fuentealba C, Reyes E, Salazar A, Guzman E, et al. The CAPRA-S score versus subtypes of minimal residual disease to predict biochemical failure after radical prostatectomy. Ecancermedicallscience. 2020;14.
 19. Prostate Cancer Early Stage. NCCN Guidelines [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 4]. p. 28. Available from: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/prostate-early-patient.pdf>
 20. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Anatomía con orientación clínica. Ed. Médica Panamericana; 2007. 1205 p.
 21. Campbell-Walsh Urología/ Campbell-Walsh Urology. Ed. Médica Panamericana; 2008. 1127 p.
 22. Winslow JB (médecin). A du texte. Exposition anatomique de la structure du corps humain, par Jacques Bénigne Winslow. París; 1732. 566 p.
 23. Latarjet M, Liard AR. Anatomía humana, Volume 2. Ed. Médica Panamericana; 2004. 892 p.
 24. McNeal JE. Anatomy of the prostate: an historical survey of divergent views. Prostate. 1980 Jan;1(1):3–13.
 25. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate. 1981 Jan;2(1):35–49.
 26. McNeal JE. Normal anatomy of the prostate and changes in benign prostatic hypertrophy and carcinoma. Semin Ultrasound CT MRI. 1988;9(5):329–34.
 27. Pacheco Bru J. Estudio Comparativo de la Eficacia y Eficiencia de dos Esquemas de Primera Biopsia Prostática, Ocho y Doce cilindros en la Detección de Cáncer de Próstata no Palpable (T1c). Universidad Miguel Hernández; 2014.
 28. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. Am J Surg Pathol. 1988;12(12):897–906.
 29. Cathelineau X, Sanchez-Salas R, Barret E, Rozet F, Galiano M, Benoist N, et al. Radical prostatectomy: evolution of surgical technique from the laparoscopic point of view. Int Braz J Urol. 2010 Mar;36(2):129–39.
 30. Takenaka A, Tewari AK. Anatomical basis for carrying out a state-of-the-art radical

- prostatectomy. *Int J Urol*. 2012 Jan;19(1):7–19.
31. Cao L, Yang Z, Qi L, Chen M. Robot-assisted and laparoscopic vs open radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer: perioperative, functional, and oncological outcomes: A Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May 1;98(22):e15770.
 32. Castiñeiras-Fernández J. *La Próstata. Anatomía Quirúrgica-Translacional*. 1ª. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2019. 822 p.
 33. Gonzalez J, Nuñez C AJ. Anatomía quirúrgica de la prostatectomía radical: fascias y esfínteres urinarios [Internet]. 2010 [cited 2020 Dec 6]. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06142010000400002
 34. Hasui Y, Shinkawa T, Osada Y, Sumiyoshi A. Striated muscle in the biopsy specimen of the prostate. *Prostate*. 1989 Jan 1;14(1):65–9.
 35. Strasser H, Klima G, Poisel S, Horninger W, Bartsch G. Anatomy and innervation of the rhabdosphincter of the male urethra. *Prostate*. 1996 Jan;28(1):24–31.
 36. Eastcott HHG. *Gray's Anatomy*. Edited by P. L. Williams and R. Warwick. Thirty-sixth edition. 305 × 234 mm. Pp. 1578 + xvii. Illustrated. 1980. Edinburgh: Churchill Livingstone. £32.00. *Br J Surg*. 1981 Mar 1;68(3):218–218.
 37. Dalpiaz O, Mitterberger M, Kerschbaumer A, Pinggera GM, Bartsch G, Strasser H. Anatomical approach for surgery of the male posterior urethra. *BJU Int*. 2008 Nov;102(10):1448–51.
 38. Haney NM, Alzweri LM, Hellstrom WJG. Male Orgasmic Dysfunction Post-Radical Pelvic Surgery. Vol. 6, *Sexual Medicine Reviews*. Elsevier B.V.; 2018. p. 429–37.
 39. Tran SN, Wirth GJ, Mayor G, Rollini C, Bianchi-Demicheli F, Iselin CE. Prospective evaluation of early postoperative male and female sexual function after radical prostatectomy with erectile nerves preservation. *Int J Impot Res*. 2015 Mar 15;27(2):69–74.
 40. Carlson B. *Embriología Humana y Biología del Desarrollo*. 3ª edición. Elsevier, editor. 2005.
 41. J Hermabessière JTF. Fisiología de la próstata. In: *EMC - Urología*. 2002. p. 1-6 [Article 18-500-B-10].
 42. Cruz N. *Tratado de Andrología y Medicina Sexual*. Panamericana, editor. 2012.
 43. Magi-Galluzzi C. Prostate cancer: diagnostic criteria and role of immunohistochemistry. *Mod Pathol*. 2018 Jan 1;31(S1):12–21.
 44. Fromont G. Anatomía patológica del cáncer de próstata. *EMC - Urol*. 2019 Aug 1;51(3):1–9.
 45. Josephine A. Clinicopathological study of prostatic biopsies. *J Clin Diagn Res*. 2014 Sep;8(9):FC04-6.
 46. Falzarano SM, Magi-Galluzzi C. ERG protein expression as a biomarker of prostate cancer. Vol. 7, *Biomarkers in Medicine*. Biomark Med; 2013. p. 851–65.

47. Zhou M. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia, PIN-like carcinoma, ductal carcinoma, and intraductal carcinoma of the prostate. *Mod Pathol*. 2018 Jan 1;31(S1):71–9.
48. Jiang Z, Woda BA, Wu C-L, Yang XJ. Discovery and Clinical Application of a Novel Prostate Cancer Marker a-Methylacyl CoA Racemase (P504S). *Am J Clin Pathol*. 2004 Aug 1;122(2):275–89.
49. Guillonneau B, Debras B, Veillon B, Bougaran J, Chambon E, Vallancien G. Indications for preoperative seminal vesicle biopsies in staging of clinically localized prostatic cancer. *Eur Urol*. 1997 Jan;32(2):160–5.
50. Cheng L, Poulos CK, Pan CX, Jones TD, Daggy JK, Eble JN, et al. Preoperative prediction of small volume cancer (less than 0.5 ml) in radical prostatectomy specimens. *J Urol*. 2005;174(3):898–902.
51. Morais CL, Han JS, Gordetsky J, Nagar MS, Anderson AE, Lee S, et al. Utility of PTEN and ERG immunostaining for distinguishing high-grade PIN from Intraductal Carcinoma of the Prostate on Needle Biopsy. *Am J Surg Pathol*. 2015 Feb 2;39(2):169–78.
52. Bostwick DG, Srigley J, Grignon D, Maksem J, Humphrey P, van der Kwast TH, et al. Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate: Morphologic criteria for its distinction from well-differentiated carcinoma. *Hum Pathol*. 1993;24(8):819–32.
53. Herranz Amo F, Verdu Tartajo F, Díez Cordero JM, Subirá Ríos D, Castaño González I, Moralejo Gárate M, et al. Incidencia y significación de la “Proliferación acinar atípica” en las biopsias transrectales de próstata. Vol. 28, *Actas Urológicas Espanolas*. Ene Ediciones S.A.; 2004. p. 432–6.
54. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: Implications for patient care. Vol. 175, *Journal of Urology*. *J Urol*; 2006. p. 820–34.
55. Kim TS, Ko KJ, Shin SJ, Ryoo HS, Song W, Sung HH, et al. Multiple cores of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and any core of atypia on first biopsy are significant predictor for cancer detection at a repeat biopsy. *Korean J Urol*. 2015 Dec 1;56(12):796–802.
56. Aganovic D, Prcic A, Kulovac B, Hadziosmanovic O. Prostate cancer detection rate and the importance of premalignant lesion in rebiopsy. *Med Arh*. 2011;65(2):109–12.
57. Ericson KJ, Wenger HC, Rosen AM, Kiriluk KJ. Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation - PubMed. *Can J Urol*. 2017;24(2):8714–20.
58. Leone A, Gershman B, Rotker K, Butler C, Fantasia J, Miller A, et al. Atypical small acinar proliferation (ASAP): Is a repeat biopsy necessary ASAP? A multi-institutional review. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016 Mar 1;19(1):68–71.
59. Wiener S, Haddock P, Cusano J, Staff I, McLaughlin T, Wagner J. Incidence of Clinically Significant Prostate Cancer After a Diagnosis of Atypical Small Acinar Proliferation, High-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia, or Benign Tissue. *Urology*. 2017 Dec 1;110:161–5.
60. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. Vol.

- 8, Cold Spring Harbor perspectives in medicine. NLM (Medline); 2018.
61. INE. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. [cited 2020 Nov 9]. Available from: <https://www.ine.es/>
 62. 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.
 63. REDECAN - Red Española de Registros de Cáncer [Internet]. [cited 2020 Nov 9]. Available from: <https://redecn.org/redecn.org/es/index.html>
 64. Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015;137(7):1749–57.
 65. Hankey B, Feuer E, Clegg L. Cancer Surveillance Series: Interpreting Trends in Prostate Cancer—Part I: Evidence of the Effects of Screening in Recent Prostate Cancer Incidence, Mortality, and Survival Rates. *J Natl Cancer Institute*, Vol 91, No 12, June 16, 1999. 1999;
 66. SEER. NCI. Prostate Cancer — Cancer Stat Facts [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 3]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
 67. REDECAN. Supervivencia de cáncer en España 2002-2013 [Internet]. [cited 2021 Jan 3]. Available from: https://redecn.org/redecn.org/es/Informe_Supervivencia_REDECAN_2020.pdf
 68. American Cancer Society. Tasas de supervivencia del cáncer de próstata [Internet]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/tasas-de-supervivencia.html>
 69. Rebbeck TR. Prostate Cancer Genetics: Variation by Race, Ethnicity, and Geography. Vol. 27, *Seminars in Radiation Oncology*. W.B. Saunders; 2017. p. 3–10.
 70. Randazzo M, Müller A, Carlsson S, Eberli D, Huber A, Grobholz R, et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: Results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int*. 2016 Apr 1;117(4):576–83.
 71. Bratt O, Drevin L, Akre O, Garmo H, Stattin P. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Oct 1;108(10).
 72. Stewart RW, Lizama S, Peairs K, Sateia HF, Choi Y. Screening for prostate cancer. Vol. 44, *Seminars in Oncology*. W.B. Saunders; 2017. p. 47–56.
 73. Schumacher FR, Al Olama AA, Berndt SI, Benlloch S, Ahmed M, Saunders EJ, et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nat Genet*. 2018 Jul 1;50(7):928–36.
 74. Nicolosi P, Ledet E, Yang S, Michalski S, Freschi B, O’Leary E, et al. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. In: *JAMA Oncology*. American Medical Association; 2019. p. 523–8.

75. Wang Y, Dai B, Ye D. CHEK2 mutation and risk of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Sep 30;8(9):15708–15.
76. Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, Evans DG, Bancroft E, Adlard J, et al. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1[Formula presented] and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol*. 2020 Jan 1;77(1):24–35.
77. Patel VL, Busch EL, Friebel TM, Cronin A, Leslie G, McGuffog L, et al. Association of genomic domains in BRCA1 and BRCA2 with prostate cancer risk and aggressiveness. *Cancer Res*. 2020 Feb 1;80(3):624–38.
78. Page EC, Bancroft EK, Brook MN, Assel M, Hassan Al Battat M, Thomas S, et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur Urol*. 2019 Dec 1;76(6):831–42.
79. Marks LS, Kojima M, Demarzo A, Heber D, Bostwick DG, Qian J, et al. Prostate cancer in native Japanese and Japanese-American men: Effects of dietary differences on prostatic tissue. *Urology*. 2004 Oct;64(4):765–71.
80. Veltri RW, Khan MA, Marlow C, Miller MC, Mikolajczyk SD, Kojima M, et al. Alterations in nuclear structure and expression of proPSA predict differences between native Japanese and Japanese-American prostate cancer. *Urology*. 2006 Oct;68(4):898–904.
81. Narita S, Nara T, Sato H, Koizumi A, Huang M, Inoue T, et al. Research Evidence on High-Fat Diet-Induced Prostate Cancer Development and Progression. *J Clin Med*. 2019 Apr 30;8(5):597.
82. López-Plaza B, Bermejo LM, Santurino C, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Gómez-Candela C. Milk and Dairy Product Consumption and Prostate Cancer Risk and Mortality: An Overview of Systematic Reviews and Meta-analyses. Vol. 10, *Advances in Nutrition*. Oxford University Press; 2019. p. S212–23.
83. Bylsma LC, Alexander DD. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. Vol. 14, *Nutrition Journal*. BioMed Central Ltd.; 2015.
84. Bandini M, Gandaglia G, Briganti A. Obesity and prostate cancer. Vol. 27, *Current Opinion in Urology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 415–21.
85. Cao Y, Giovannucci E. Obesity and prostate cancer. In: *Recent Results in Cancer Research*. Springer New York LLC; 2016. p. 137–53.
86. Abdul-Muhsin H, Giedelman C, Samavedi S, Schatloff O, Coelho R, Rocco B, et al. Perioperative and early oncological outcomes after robot-assisted radical prostatectomy (RARP) in morbidly obese patients: A propensity score-matched study. *BJU Int*. 2014 Jan;113(1):84–91.
87. Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, Carocci A, Catalano A. The effects of cadmium toxicity. Vol. 17, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI AG; 2020.
88. Goyer RA, Liu J, Waalkes MP. Cadmium and cancer of prostate and testis. In: *BioMetals*. Biometals; 2004. p. 555–8.
89. Tewari AK, Stockert JA, Yadav SS, Yadav KK, Khan I. Inflammation and prostate cancer. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York LLC;

2018. p. 41–65.
90. de Bono JS, Guo C, Gurel B, De Marzo AM, Sfanos KS, Mani RS, et al. Prostate carcinogenesis: inflammatory storms. Vol. 20, *Nature Reviews Cancer*. Nature Research; 2020. p. 455–69.
 91. Calderón SM, Blasco OL, Meléndez I, Gallo DN, González De Aledo Á, Cabañas CC, et al. Documento marco sobre cribado poblacional. 2011.
 92. Strong K, Wald N, Miller A, Alwan A. Current concepts in screening for noncommunicable disease: World Health Organization Consultation Group Report on methodology of noncommunicable disease screening. *J Med Screen*. 2005 Jun 22;12:12–9.
 93. de Koning HJ, Gulati R, Moss SM, Hugosson J, Pinsky PF, Berg CD, et al. The efficacy of prostate-specific antigen screening: Impact of key components in the ERSPC and PLCO trials. *Cancer*. 2018 Mar 15;124(6):1197–206.
 94. Legler JM, Feuer EJ, Potosky AL, Merrill RM, Kramer BS. The role of prostate-specific antigen (PSA) testing patterns in the recent prostate cancer incidence decline in the United States. *Cancer Causes Control*. 1998;9(5):519–27.
 95. Welch HG, Albertsen PC. Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986-2005. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Oct;101(19):1325–9.
 96. Kelly SP, Anderson WF, Rosenberg PS, Cook MB. Past, Current, and Future Incidence Rates and Burden of Metastatic Prostate Cancer in the United States. *Eur Urol Focus*. 2018 Jan 1;4(1):121–7.
 97. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for prostate cancer US Preventive services task force recommendation statement. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018 May 1;319(18):1901–13.
 98. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. Vol. 2013, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2013.
 99. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: A systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;362.
 100. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (Figure presented.). *Eur Urol*. 2019 Jul 1;76(1):43–51.
 101. Boyle HJ, Alibhai S, Decoster L, Efstathiou E, Fizazi K, Mottet N, et al. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. Vol. 116, *European Journal of Cancer*. Elsevier Ltd; 2019. p. 116–36.
 102. Loeb S, Gonzalez CM, Roehl KA, Han M, Antenor JA V., Yap RL, et al. Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol*. 2006 Mar;175(3):902–6.
 103. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the

- early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 1994 May;151(5):1283–90.
104. Kitagawa Y, Sawada K, Urata S, Izumi K, Ueno S, Kadono Y, et al. Impact of PSA Levels on Second-round Screening for the Development of Prostate Cancer in Men with Low Baseline PSA Levels (≤ 2.0 mg/ml). *Anticancer Res*. 2014 Nov;34(11):6739–46.
 105. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, et al. Digital rectal examination for prostate cancer screening in primary care: A systematic review and meta-analysis. Vol. 16, *Annals of Family Medicine*. Annals of Family Medicine, Inc; 2018. p. 149–54.
 106. Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, Bennette CJ, Björk T, Gerdtsson A, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: Case-control study. *BMJ*. 2013 May 11;346(7907).
 107. Carlsson S, Assel M, Sjoberg D, Ulmert D, Hugosson Prof. J, Lilja H, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: Population based cohort study. *BMJ*. 2014 Mar 28;348.
 108. Mottet N, Cornford P, R.C.N. van der Bergh, Briers E, De Santis M, Gillessen S, et al. Prostate Cancer EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on. 2020.
 109. Fernando J, Arcila U. La bioquímica del antígeno específico de próstata (AEP) y sus fracciones. In: Editora Médica Colombiana S.A., editor. *Medicina & Laboratorio*. 2008. p. 153–66.
 110. Wang M, Valenzuela L, Murphy G, Chu T. Purification of a Human Prostate Specific Antigen1 | Elsevier Enhanced Reader. *J Urol*. 1979;167:960–4.
 111. Papsidero L, Wang M, Valenzuela L, Murphy G, Chu T. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients - PubMed. *Cancer Res*. 1980 Jul;40:2428–32.
 112. Kuriyama M, Wang M, Papsidero L, Killian C, Shimano CS, Valenzuela L, et al. Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay - PubMed. *Cancer Res*. 1980 Dec;40:4658–62.
 113. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-Specific Antigen as a Serum Marker for Adenocarcinoma of the Prostate. *N Engl J Med*. 1987 Oct 8;317(15):909–16.
 114. Dellavedova T. Prostatic specific antigen. From its early days until becoming a prostate cancer biomarker - PubMed. *Arch Esp Urol*. 2016 Jan;69:19–23.
 115. Christensson A, Laurell C -B, Lilja H. Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. *Eur J Biochem*. 1990;194(3):755–63.
 116. Campbell-Walsh Urology - 11th Edition [Internet]. [cited 2021 Jan 17]. Available from: <https://www.elsevier.com/books/campbell-walsh-urology/wein/978-1-4557-7567-5>
 117. Tchetgen MBN, Oesterling JE. The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation, and ambulation on the serum prostate-specific antigen concentration. *Urol Clin North Am*. 1997;24(2):283–91.

118. Oesterling J, Cooner W, Jacobsen S, Guess H, Lieber M. Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation - PubMed. *Urol Clin North Am.* 1993;20(4):671–80.
119. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men. *J Urol.* 2017 Feb 1;197(2):S200–7.
120. Borer JG, Sherman J, Solomon MC, Plawker MW, Macchia RJ. Age specific prostate specific antigen reference ranges: Population specific. *J Urol.* 1998;159(2):444–8.
121. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Scott Lucia M, Parnes HL, et al. Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level ≤ 4.0 ng per Milliliter. Vol. 22, n engl j med. 2004.
122. Cáncer de Próstata - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [cited 2021 Jan 17]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/prostata?showall=1>
123. Stamey TA, Ekman PE, Blankenstein MA, Cooper EH, Kontturi M, Lilja H, et al. Tumor markers. Consensus Conference on Diagnosis and Prognosis Parameters in Localized Prostate Cancer. Stockholm, Sweden, May 12-13, 1993. In: *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology, Supplement.* Taylor and Francis A.S.; 1994. p. 73–87.
124. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multicenter clinical trial. *J Am Med Assoc.* 1998 May 20;279(19):1542–7.
125. Stephan C, Lein M, Jung K, Loening S. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia - PubMed. *Cancer.* 1997 Jan;79:104–9.
126. Pérez-Lanzac-Lorca A, Barco-Sánchez A, Romero E, Martínez-Peinado A, López-Elorza F, Sanchez-Sanchez E, et al. Correlation between the complex PSA/total PSA ratio and the free PSA/total PSA ratio, sensitivity and specificity of both markers for the diagnosis of prostate cancer. *Actas Urol españolas.* 2013 Sep;37(8):498–503.
127. Benson MC, Ihn Seong Whang, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, et al. Prostate specific antigen density: A means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol.* 1992;147(3 II):815–6.
128. Jue JS, Barboza MP, Prakash NS, Venkatramani V, Sinha VR, Pavan N, et al. Re-examining Prostate-specific Antigen (PSA) Density: Defining the Optimal PSA Range and Patients for Using PSA Density to Predict Prostate Cancer Using Extended Template Biopsy. *Urology.* 2017 Jul 1;105:123–8.
129. Catalona WJ, Richie JP, DeKernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: Receiver operating characteristic curves. *J Urol.* 1994;152(6 I):2031–6.
130. Seaman E, Whang M, Olsson C, Katz A, Cooner W, Benson M. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management - PubMed. *Urol Clin North Am.* 1993 Apr;20:653–63.

131. Schneider AF, Stocker D, Hötker AM, Eberli D, Rupp NJ, Donati OF, et al. Comparison of PSA-density of the transition zone and whole gland for risk stratification of men with suspected prostate cancer: A retrospective MRI-cohort study. *Eur J Radiol.* 2019 Nov 1;120.
132. Distler FA, Radtke JP, Bonekamp D, Kesch C, Schlemmer HP, Wiczorek K, et al. The Value of PSA Density in Combination with PI-RADS™ for the Accuracy of Prostate Cancer Prediction. *J Urol.* 2017 Sep 1;198(3):575–82.
133. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of Prostate Cancer Detected by Digital Rectal Examination Only. *Urology.* 2007 Dec;70(6):1117–20.
134. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The Role of the Digital Rectal Examination in Subsequent Screening Visits in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol.* 2008 Sep;54(3):581–8.
135. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less - PubMed. *J Urol.* 1999;161:835.
136. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, et al. Guidelines on Prostate Cancer [Internet]. European Association of Urology. 2012. Available from: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/08 Prostate Cancer_LR March 13th 2012.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf)
137. Herranz Amo F, Verdú Tartajo Juan Ignacio Martínez Salamanca F. Monográfico: ecografía urológica. Cáncer de próstata y ecografía transrectal. Vol. 59, Arch. Esp. Urol. 2006.
138. Watanabe H, Kato H, Kato T, Morita M, Tanaka M. Diagnostic application of ultrasonotomography to the prostate. *Nippon Hinyōkika Gakkai zasshi japanese J Urol.* 1968;59(4):273–9.
139. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, Littrup PJ, McLeary RD. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostatic carcinoma. *Radiology.* 1989 Mar;170(3 Pt 1):609–15.
140. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound Guided Transrectal Core Biopsies of the Palpably Abnormal Prostate. *J Urol.* 1989 Jul;142(1):66–70.
141. Rodríguez Rodríguez R, Mayayo Dehesa T, Galbis Sanjuan F, Jiménez Cidre M, Burgos Revilla F, Gómez dos Santos V, et al. [Clinical utility of available diagnostic tests in prostatic carcinoma. Results of 500 biopsies. II. Rectal palpation, PSA, and transrectal echography] - PubMed. *Arch Esp Urol.* 1997 Apr;50:339–45.
142. Bienz M, Hueber PA, Al-Hathal N, McCormack M, Bhojani N, Trinh QD, et al. Accuracy of transrectal ultrasonography to evaluate pathologic prostate weight: Correlation with various prostate size groups. *Urology.* 2014;84(1):169–74.
143. Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: Correlation of imaging and pathological examinations. *J Urol.* 1989;142(1):76–82.
144. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: The yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol.* 1994;152(5 I):1520–5.

145. Ramírez Backhaus M, Bahilo P, Arlandis S, Santamaría Navarro C, Pontones Moreno J, Jiménez-Cruz F. [Prospective validation of a nomogram predictive of a positive initial prostate biopsy] - PubMed. *Actas Urol Esp.* 2010 Jan;34:35–42.
146. Scattoni V, Roscigno M, Raber M, Consonni P, Freschi M, Montorsi F, et al. [Role of ultrasonography-guided prostatic biopsy of hypoechoic areas associated with systematic biopsies in patients with normal and high PSA levels] - PubMed. *Arch Ital Urol Androl.* 2002 Dec;74:273–5.
147. Ramírez Backhaus M, Trassierra Villa M, Arlandis Guzmán S, Delgado Oliva F, Boronat Tormo F, Jiménez Cruz J. Estrategias para la biopsia de próstata: Revisión de la literatura. *Actas Urol Esp.* 2007 Nov;31.
148. Ellis WJ, Brawer MK. The significance of isoechoic prostatic carcinoma. *J Urol.* 1994;152(6 II):2304–7.
149. Herranz Amo F, Díez Cordero JM, Verdú Tartajo F, Castaño González I, Moralejo Gárate M, Martínez Salamanca JI, et al. Evolución de las características clínicas, ecográficas y patológicas de los pacientes con indicación de ecografía transrectal y biopsia de próstata entre 1994 y 2003. *Actas Urol Esp.* 2005;29(1):55–63.
150. Montoya-Chinchilla R, Rosino-Sánchez A, Fernandez-Aparicio T, Cano-García MC, Hidalgo-Agulló G, Reina-Alcaina L, et al. Seminal vesicle biopsies: An useful staging procedure - Exposure of seminal vesicle biopsies protocol and review of the literature. *Int Urol Nephrol.* 2014 Jan;46(1):297–302.
151. Caglic I, Kovac V, Barrett T. Multiparametric MRI - Local staging of prostate cancer and beyond. Vol. 53, *Radiology and Oncology.* Sciendo; 2019. p. 159–70.
152. Wang J, Wang L, Du Y, He D, Chen X, Li L, et al. Addition of intrarectal local analgesia to periprostatic nerve block improves pain control for transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Urol.* 2015 Jan 1;22(1):62–8.
153. Garcia B, Garcia L, Duarte J, Sopeña R, Gil J, Rodriguez A. Biopsia prostática: imagen y técnicas. In: *Tratado de Urología de la AEU.* 2020. p. 5–8.
154. Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology.* 1995;45(1):2–12.
155. Terris MK, Wallen EM, Stamey TA. Comparison of mid-lobe versus lateral systematic sextant biopsies in the detection of prostate cancer. *Urol Int.* 1997 Jan 1;59(4):239–42.
156. Herranz Amo F, Díez Cordero J, Cabello Benavente R. Evolución de la técnica de biopsia transrectal ecodirigida de la próstata. *Arch Esp Urol.* 2006 Apr;59.
157. Stroumbakis N, Cookson MS, Reuter VE, Fair WR. Clinical significance of repeat sextant biopsies in prostate cancer patients. In: *Urology.* Urology; 1997. p. 113–8.
158. Epstein JI, Walsh PC, Sauvageot J, Carter HB. Use of repeat sextant and transition zone biopsies for assessing extent of prostate cancer. *J Urol.* 1997;158(5):1886–90.
159. Levine MA, Ittman M, Melamed J, Lepor H. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol.* 1998;159(2):471–6.

160. Terris M, Pham T, Issa M, Kabalin J. Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated - PubMed. *J Urol.* 1997 Jan;157:204–6.
161. Fleshner N, Fair W. Indications for transition zone biopsy in the detection of prostatic carcinoma - PubMed. *J Urol.* 1997 Feb;157:556–8.
162. Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, Perlmutter AP, Byrne JC, Vaughan D. The influence of prostate size on cancer detection. *Urology.* 1995;46(6):831–6.
163. Karakiewicz PI, Bazinet M, Aprikian AG, Trudel C, Aronson S, Nachabé M, et al. Outcome of sextant biopsy according to gland volume. *Urology.* 1997 Jan;49(1):55–9.
164. Eskew L, Bare R, McCullough D. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate - PubMed. *J Urol.* 1997 Jan;157:199–202.
165. Chen ME, Troncoso P, Johnston DA, Tang K, Babaian RJ. Optimization of prostate biopsy strategy using computer based analysis. *J Urol.* 1997;158(6):2168–75.
166. Babaian R, Toi A, Kamoi K, Troncoso P, Sweet J, Evans R, et al. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy - PubMed. *J Urol.* 2000 Jan;163:152–7.
167. Presti Jr J, Chang J, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial - PubMed. *J Urol.* 2000 Jan;163:163–6.
168. Gore J, Shariat S, Miles B, Kadmon D, Jiang N, Wheeler T, et al. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer - PubMed. *J Urol.* 2001 May;165:1554–9.
169. Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, Schulman C, Rigatti P, Montorsi F. Extended and Saturation Prostatic Biopsy in the Diagnosis and Characterisation of Prostate Cancer: A Critical Analysis of the Literature{A figure is presented}. Vol. 52, *European Urology.* *Eur Urol;* 2007. p. 1309–22.
170. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachman L, Kleijnen J. Re: Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. K. Eichler, S. Hempel, J. Wilby, L. Myers, L. M. Bachmann and J. Kleijnen, *J Urol,* 175: 1605-1612, 2006. *J Urol.* 2006 May;175(5):1605–12.
171. Borboroglu P, Comer S, Riffenburgh R, Amling C. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies - PubMed. *J Urol.* 2000 Jan;163:158–62.
172. Stewart C, Leibovich B, Weaver A, Lieber M. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies - PubMed. *J Urol.* 2001 Jul;166:91–2.
173. De La Taille A, Antiphon P, Salomon L, Cherfan M, Porcher R, Hoznek A, et al. Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate. *Urology.* 2003 Jun 1;61(6):1181–6.
174. Guichard G, Larré S, Gallina A, Lazar A, Faucon H, Chemama S, et al. Extended 21-

- Sample Needle Biopsy Protocol for Diagnosis of Prostate Cancer in 1000 Consecutive Patients. *Eur Urol.* 2007 Aug;52(2):430–5.
175. Hu Z, Wang J, Sun D, Cui L, Ran W. How Many Cores Does Systematic Prostate Biopsy Need?: A Large-Sample Retrospective Analysis. *J Ultrasound Med.* 2019 Jun 1;38(6):1491–9.
 176. Vashi A, Wojno K, Gillespie B, Oesterling J. A model for the number of cores per prostate biopsy based on patient age and prostate gland volume - PubMed. *J Urol.* 1998 Mar;159:920–4.
 177. Bostwick DG, Graham SD, Napalkov P, Abrahamsson PA, di Sant'agnese PA, Algaba F, et al. Staging of early prostate cancer: A proposed tumor volume-based prognostic index. *Urology.* 1993;41(5):403–11.
 178. Djavan B, Mazal P, Zlotta A, Wammack R, Ravery V, Remzi M, et al. Pathological features of prostate cancer detected on initial and repeat prostate biopsy: Results of the prospective European prostate cancer detection study. *Prostate.* 2001 May 1;47(2):111–7.
 179. Djavan B, Fong YK, Ravery V, Remzi M, Horninger W, Susani M, et al. Are repeat biopsies required in men with PSA levels ≤ 4 ng/ml? A multiinstitutional prospective European study. *Eur Urol.* 2005 Jan;47(1):38–44.
 180. Remzi M, Fong YK, Dobrovits M, Anagnostou T, Seitz C, Waldert M, et al. The Vienna nomogram: Validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *J Urol.* 2005;174(4 I):1256–61.
 181. Damiano R, Autorino R, Perdonà S, De Sio M, Oliva A, Esposito C, et al. Are extended biopsies really necessary to improve prostate cancer detection? *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2003;6(3):250–5.
 182. Scattoni V, Raber M, Abdollah F, Roscigno M, Dehò F, Angiolilli D, et al. Biopsy Schemes with the Fewest Cores for Detecting 95% of the Prostate Cancers Detected by a 24-Core Biopsy. *Eur Urol.* 2010 Jan;57(1):1–8.
 183. Scattoni V, Raber M, Capitanio U, Abdollah F, Roscigno M, Angiolilli D, et al. The optimal rebiopsy prostatic scheme depends on patient clinical characteristics: Results of a recursive partitioning analysis based on a 24-core systematic scheme. *Eur Urol.* 2011 Oct;60(4):834–41.
 184. Bjurlin MA, Carter HB, Schellhammer P, Cookson MS, Gomella LG, Troyer D, et al. Optimization of initial prostate biopsy in clinical practice: sampling, labeling and specimen processing. *J Urol.* 2013 Jun;189(6):2039–46.
 185. Özden E, Yaman Ö, Göğüş Ç, Özgencil E, Soygür T. The optimum doses of and injection locations for periprostatic nerve blockade for transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: A prospective, randomized, placebo controlled study. *J Urol.* 2003;170(6 I):2319–22.
 186. Ding XF, Huang TB, Lu SM, Tao HZ, Ye XF, Wang F, et al. Pelvic plexus block to provide better anesthesia in transperineal template-guided prostate biopsy: A randomised controlled trial. *BMC Urol.* 2019 Jul 9;19(1).
 187. Xiang J, Yan H, Li J, Wang X, Chen H, Zheng X. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: A systematic review and meta-

- analysis. *World J Surg Oncol*. 2019 Feb 13;17(1).
188. Zani EL, Clark OAC, Rodrigues Netto Jr N. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 May 11;(5).
 189. Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, Halpern EJ, Koppelstätter F, Klauser A, et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. *Eur Urol*. 2005 Dec;48(6):916–21; discussion 921.
 190. Gupta C, Ren JZ, Wojno KJ. Individual submission and embedding of prostate biopsies decreases rates of equivocal pathology reports. *Urology*. 2004 Jan;63(1):83–6.
 191. Iczkowski KA, Casella G, Seppala RJ, Jones GL, Mishler BA, Qian J, et al. Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. *Urology*. 2002 May;59(5):698–703.
 192. Masterson TA, Touijer K. The role of endorectal coil MRI in preoperative staging and decision-making for the treatment of clinically localized prostate cancer. *MAGMA*. 2008 Nov;21(6):371–7.
 193. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017 Feb 25;389(10071):815–22.
 194. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018 Mar 18;378(19).
 195. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-First): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2019 Jan 1;20(1):100–9.
 196. van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study(Figure presented.). *Eur Urol*. 2019 Apr 1;75(4):570–8.
 197. Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, Lebastchi AH, Mehralivand S, Gomella PT, et al. MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):917–28.
 198. Drost FJH, Osses D, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Roobol MJ, et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 77, *European Urology*. Elsevier B.V.; 2020. p. 78–94.
 199. Patel V, Hubbard S, Huang W. Comparison of two commonly used methods in measurement of cancer volume in prostate biopsy - PubMed. *Int J Clin Exp Pathol*. 2020 Apr 1;13:664–74.
 200. Arias-Stella JA, Varma KR, Montoya-Cerrillo D, Gupta NS, Williamson SR. Does

- discontinuous involvement of a prostatic needle biopsy core by adenocarcinoma correlate with a large tumor focus at radical prostatectomy? *Am J Surg Pathol*. 2015 Feb 2;39(2):281–6.
201. Grignon DJ. Prostate cancer reporting and staging: needle biopsy and radical prostatectomy specimens. *Mod Pathol*. 2018 Jan 1;31(S1):96–109.
 202. Brimo F, Vollmer RT, Corcos J, Kotar K, Bégin LR, Humphrey PA, et al. Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core tissue. *Histopathology*. 2008 Aug;53(2):177–83.
 203. Karram S, Trock BJ, Netto GJ, Epstein JI. Should intervening benign tissue be included in the measurement of discontinuous foci of cancer on prostate needle biopsy? correlation with radical prostatectomy findings. *Am J Surg Pathol*. 2011 Sep;35(9):1351–5.
 204. Schultz L, Maluf CE, Da Silva RC, Falashi RDH, Da Costa M V., Schultz MIO. Discontinuous foci of cancer in a single core of prostatic biopsy: When it occurs and performance of quantification methods in a private-practice setting. *Am J Surg Pathol*. 2013 Dec;37(12):1831–6.
 205. Sung MT, Eble JN, Cheng L. Invasion of fat justifies assignment of stage pT3a in prostatic adenocarcinoma. *Pathology*. 2006 Aug 1;38(4):309–11.
 206. Romero Selas E, Gómez Veiga F, Ponce Díaz-Reixa J, Pertega Díaz S, González Martín M. Cáncer de próstata insignificante: Análisis de nuestra serie. *Actas Urol Esp*. 2008 May;32.
 207. Bakavičius A, Drevinskaitė M, Daniūnaitė K, Barisienė M, Jarmalaitė S, Jankevičius F. The impact of prostate cancer upgrading and upstaging on biochemical recurrence and cancer-specific survival. *Med*. 2020 Feb 1;56(2).
 208. Epstein J, Walsh P, Carmichael M, Brendler C. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer - PubMed. *JAMA*. 1994 Feb 2;271(5):368–74.
 209. Epstein J, Chan D, Sokoll L, Walsh P, Cox J, Rittenhouse H, et al. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings - PubMed. *J Urol*. 1998 Dec;160:2407–11.
 210. Jeldres C, Suardi N, Walz J, Hutterer GC, Ahyai S, Lattouf JB, et al. Validation of the Contemporary Epstein Criteria for Insignificant Prostate Cancer in European Men. *Eur Urol*. 2008 Dec;54(6):1306–13.
 211. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM. Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. *J Urol*. 2001 Jul;166(1):104–9; discussion 109–10.
 212. Ballesteros C, Gómez J, Álvarez M, Rodríguez A, Martínez L. Tratamiento del cáncer de próstata localizado. In: *Tratado de Urología de la AEU*. 2020. p. 1–26.
 213. Davis JW, Kim J, Ward JF, Wang X, Nakanishi H, Babaian RJ, et al. Radical prostatectomy findings in patients predicted to have low-volume/low-grade prostate cancer diagnosed by extended-core biopsies: an analysis of volume and zonal distribution of tumour foci. *BJU Int*. 2010 May;105(10):1386–91.

214. Taverna G, Colombo P, Seveso M, Giusti G, Piccinelli A, Benetti A, et al. Single small focus of prostate adenocarcinoma (< or = 1 mm and too small for grading) and clinical significant disease after radical prostatectomy. *Arch Ital Urol Androl*. 2006 Jun;78(2):57-60.
215. De Torres Ramírez I. Factores pronósticos y predictivos del carcinoma de próstata en la biopsia prostática. *Actas Urol Esp*. 2007 Oct;31.
216. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: A perspective. *Hum Pathol*. 1992;23(3):273-9.
217. Epstein JI. Prostate cancer grading: a decade after the 2005 modified system. *Mod Pathol*. 2018 Jan 1;31(1):47-63.
218. Fine SW, Epstein JI. A Contemporary Study Correlating Prostate Needle Biopsy and Radical Prostatectomy Gleason Score. *J Urol*. 2008 Apr;179(4):1335-9.
219. Lotan TL, Epstein JI. Gleason grading of prostatic adenocarcinoma with glomeruloid features on needle biopsy. *Hum Pathol*. 2009 Apr;40(4):471-7.
220. Kweldam CF, Wildhagen MF, Steyerberg EW, Bangma CH, Van Der Kwast TH, Van Leenders GJLH. Cribriform growth is highly predictive for postoperative metastasis and disease-specific death in Gleason score 7 prostate cancer. *Mod Pathol*. 2015 Mar 1;28(3):457-64.
221. Farre X, Farre X. Nueva clasificación del cáncer de próstata basada en grados de grupos pronósticos. *Rev Cuba Urol*. 2017 May 22;6(1):25-38.
222. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244-52.
223. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: Data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int*. 2013 May;111(5):753-60.
224. D'Amico A V, Whittington R, Malkowicz SB, Cote K, Loffredo M, Schultz D, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer*. 2002 Jul 15;95(2):281-6.
225. Offermann A, Hupe MC, Sailer V, Merseburger AS, Perner S. The new ISUP 2014/WHO 2016 prostate cancer grade group system: first résumé 5 years after introduction and systemic review of the literature. Vol. 38, *World Journal of Urology*. Springer; 2020. p. 657-62.
226. Park J, Yoo S, Cho MC, Cho MH, Jeong CW, Ku JH, et al. The Impact of Pathologic Upgrading of Gleason Score 7 Prostate Cancer on the Risk of the Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy. *Biomed Res Int*. 2018;2018.
227. Mathieu R, Moschini M, Beyer B, Gust KM, Seisen T, Briganti A, et al. Prognostic value of the new grade groups in prostate cancer: A multi-institutional European validation study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017 Jun 1;20(2):197-202.
228. Djaladat H, Amini E, Xu W, Cai J, Daneshmand S, Lieskovsky G. Oncological Outcomes

- After Radical Prostatectomy for High-Risk Prostate Cancer Based on New Gleason Grouping System: A Validation Study From University of Southern California With 3,755 Cases. *Prostate*. 2017 May 15;77(7):743–8.
229. Zhou X, Jin K, Qiu S, Jin D, Liao X, Tu X, et al. Comparative Effectiveness of Radiotherapy versus Focal Laser Ablation in Patients with Low and Intermediate Risk Localized Prostate Cancer. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1).
 230. Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Mikuz G, et al. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2005 May;(216):20–33.
 231. AJCC - American Joint Committee on Cancer [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.facs.org/quality-programs/cancer/ajcc/cancer-staging>
 232. Mapelli P, Picchio M. Initial prostate cancer diagnosis and disease staging - The role of choline-PET-CT. Vol. 12, *Nature Reviews Urology*. Nature Publishing Group; 2015. p. 510–8.
 233. Allaf Mohamad E., Carte H. Ballentine. Clinical staging of prostate cancer: An overview — Johns Hopkins University. In: *Prostate Cancer: Principles and Practice*. 2005. p. 447–58.
 234. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edition | Wiley. 8th ed. 2017. 191–194 p.
 235. D'Amico A V, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998 Sep 16;280(11):969–74.
 236. American Urological Association [Internet]. [cited 2020 Dec 6]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata.html>
 237. NCCN - Evidence-Based Cancer Guidelines, Oncology Drug Compendium, Oncology Continuing Medical Education [Internet]. [cited 2020 Dec 6]. Available from: <https://www.nccn.org/>
 238. GUROC - Genito-Urinary Radiation Oncologists of Canada | AcronymFinder [Internet]. [cited 2021 Jan 8]. Available from: [https://www.acronymfinder.com/Genito_Urinary-Radiation-Oncologists-of-Canada-\(GUROC\).html](https://www.acronymfinder.com/Genito_Urinary-Radiation-Oncologists-of-Canada-(GUROC).html)
 239. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. [cited 2021 Jan 8]. Available from: <https://www.nice.org.uk/>
 240. Gnanapragasam VJ, Bratt O, Muir K, Lee LS, Huang HH, Stattin P, et al. The Cambridge Prognostic Groups for improved prediction of disease mortality at diagnosis in primary non-metastatic prostate cancer: A validation study. *BMC Med*. 2018 Feb 28;16(1).
 241. Parry MG, Cowling TE, Sujenthiran A, Nossiter J, Berry B, Cathcart P, et al. Risk stratification for prostate cancer management: Value of the Cambridge Prognostic Group classification for assessing treatment allocation. *BMC Med*. 2020 May 28;18(1).

242. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Duchane J, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: A straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*. 2005;173(6):1938–42.
243. Beckmann K, O’Callaghan M, Vincent A, Roder D, Millar J, Evans S, et al. Australian validation of the Cancer of the Prostate Risk Assessment Post-Surgical score to predict biochemical recurrence after radical prostatectomy. *ANZ J Surg*. 2018 Mar 1;88(3):E183–8.
244. Tilki D, Mandel P, Schlomm T, Chun FKH, Tennstedt P, Pehrke D, et al. External validation of the CAPRA-S score to predict biochemical recurrence, metastasis and mortality after radical prostatectomy in a European cohort. *J Urol*. 2015 Jun 1;193(6):1970–5.
245. Cooperberg MR, Freedland SJ, Pasta DJ, Elkin EP, Presti JC, Amling CL, et al. Multiinstitutional validation of the UCSF cancer of the prostate risk assessment for prediction of recurrence after radical prostatectomy. *Cancer*. 2006 Nov 15;107(10):2384–91.
246. Brajtbord JS, Leapman MS, Cooperberg MR. The CAPRA Score at 10 Years: Contemporary Perspectives and Analysis of Supporting Studies. *Eur Urol*. 2017 May 1;71(5):705–9.
247. May M, Knoll N, Siegsmund M, Fahlenkamp D, Vogler H, Hoschke B, et al. Validity of the CAPRA Score to Predict Biochemical Recurrence-Free Survival After Radical Prostatectomy. Results From a European Multicenter Survey of 1,296 Patients. *J Urol*. 2007 Nov;178(5):1957–62.
248. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jul 19;367(3):203–13.
249. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer — 29-Year Follow-up. *N Engl J Med*. 2018 Dec 13;379(24):2319–29.
250. Giganti F, Pecoraro M, Fierro D, Campa R, Del Giudice F, Punwani S, et al. DWI and PRECISE criteria in men on active surveillance for prostate cancer: A multicentre preliminary experience of different ADC calculations. *Magn Reson Imaging*. 2020 Apr 1;67:50–8.
251. PRIAS project - Active surveillance - [Internet]. [cited 2021 Mar 21]. Available from: <https://www.prias-project.org/>
252. Tomer A, Nieboer D, Roobol MJ, Bjartell A, Steyerberg EW, Rizopoulos D. Personalised biopsy schedules based on risk of Gleason upgrading for patients with low-risk prostate cancer on active surveillance. *BJU Int*. 2021;127(1).
253. Soeterik TFW, van Melick HHE, Dijkstra LM, Biesma DH, Witjes JA, van Basten JPA. Follow-up in Active Surveillance for Prostate Cancer: Strict Protocol Adherence Remains Important for PRIAS-ineligible Patients. *Eur Urol Oncol*. 2019 Sep 1;2(5):483–9.
254. Giganti F, Stavrinides V, Stabile A, Osinibi E, Orczyk C, Radtke JP, et al. Prostate cancer measurements on serial MRI during active surveillance: it’s time to be PRECISE. *Br J*

- Radiol. 2020 Dec 1;93(1116):20200819.
255. Iremashvili V, Burdick-Will J, Soloway MS. Improving risk stratification in patients with prostate cancer managed by active surveillance: A nomogram predicting the risk of biopsy progression. *BJU Int.* 2013 Jul;112(1):39–44.
 256. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: The PRIAS study. *Eur Urol.* 2013 Apr;63(4):597–603.
 257. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Oct 13;375(15):1415–24.
 258. Vernooij RWM, Lancee M, Cleves A, Dahm P, Bangma CH, Aben KKH. Radical prostatectomy versus deferred treatment for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jun 4;2020(6).
 259. Yaxley JW, Dagher J, Delahunt B, Egevad L, Srigley J, Samaratunga H. Reconsidering the role of pelvic lymph node dissection with radical prostatectomy for prostate cancer in an era of improving radiological staging techniques. *World J Urol.* 2018 Jan 1;36(1):15–20.
 260. Onol FF, Bhat S, Moschovas M, Rogers T, Albala D, Patel V. The ongoing dilemma in pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy: who should decide and in which patients? *J Robot Surg.* 2020 Aug 1;14(4):549–58.
 261. Wang L, Hricak H, Kattan MW, Schwartz LH, Eberhardt SC, Chen H-N, et al. Combined endorectal and phased-array MRI in the prediction of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 Mar;186(3):743–8.
 262. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: The essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol.* 2012 Mar;61(3):480–7.
 263. 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.
 264. Kazzazi A, Djavan B. Current status of pelvic lymph node dissection in prostate cancer: The New York PLND nomogram. Vol. 18, *Canadian Journal of Urology.* *Can J Urol;* 2011. p. 5585–91.
 265. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, Ohori M, Rabbani F, Gerigk C, et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol.* 2003 Nov;170(5):1798–803.
 266. Cimino S, Reale G, Castelli T, Favilla V, Giardina R, Russo GI, et al. Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol.* 2017 Sep 3;51(5):345–50.
 267. David Green A, Charles Osterberg E, Xylinas E, Rink M, Karakiewicz P, Scherr D, et al. Herramientas predictoras del Estadaje del Cáncer de Próstata, respuesta al Tratamiento y Resultados [Internet]. *Arch. Esp. Urol.* 65 (9). 2012. p. 787–807.

- Available from: <http://www.redalyc.org/pdf/1810/181026106001.pdf>
268. Janetschek G, Jeschke S, Leeb K, Prammer P, Ziegerhofer J, Segal W. Sentinel lymph node dissection for localized prostate cancer. *Actas Urol Esp.* 2007;31(6):686–92.
 269. Algarra R, Zudaire B, Tienza A, Velis JM, Rincón A, Pascual I, et al. Optimizing D'Amico risk groups in radical prostatectomy through the addition of magnetic resonance imaging data. *Actas Urol Esp.* 2014 May 2;
 270. Sandeman K, Eineluoto JT, Pohjonen J, Erickson A, Kilpeläinen TP, Järvinen P, et al. Prostate MRI added to CAPRA, MSKCC and Partin cancer nomograms significantly enhances the prediction of adverse findings and biochemical recurrence after radical prostatectomy. *PLoS One.* 2020 Jul 1;15(7 July).
 271. Haglund E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdóttir T, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction after Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol.* 2015 Aug 1;68(2):216–25.
 272. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology.* 2001;58(6):843–8.
 273. Shaikh T, Li T, Handorf EA, Johnson ME, Wang LS, Hallman MA, et al. Long-Term Patient-Reported Outcomes From a Phase 3 Randomized Prospective Trial of Conventional Versus Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Mar 15;97(4):722–31.
 274. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, et al. Prostate cancer radiation dose response: Results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Aug 1;53(5):1097–105.
 275. Matta R, Chapple CR, Fisch M, Heidenreich A, Herschorn S, Kodama RT, et al. Pelvic Complications After Prostate Cancer Radiation Therapy and Their Management: An International Collaborative Narrative Review(Figure presented.). *Eur Urol.* 2019 Mar 1;75(3):464–76.
 276. Koontz B, Lee W. External beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: when and how we optimize with concurrent hormonal deprivation - PubMed. *Arch Esp Urol.* 2011 Oct;64:858–64.
 277. Morris WJ, Keyes M, Spadinger I, Kwan W, Liu M, McKenzie M, et al. Population-based 10-year oncologic outcomes after low-dose-rate brachytherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer. *Cancer.* 2013 Apr 15;119(8):1537–46.
 278. Moll M, Paschen C, Zaharie A, Berndt F, Goldner G. Treatment of low-risk prostate cancer: a retrospective study with 477 patients comparing external beam radiotherapy and I-125 seeds brachytherapy in terms of biochemical control and late side effects. *Strahlentherapie und Onkol.* 2020 Feb 1;197(2).
 279. Eggener SE, Scardino PT, Carroll PR, Zelefsky MJ, Sartor O, Hricak H, et al. Focal Therapy for Localized Prostate Cancer: A Critical Appraisal of Rationale and Modalities. *J Urol.* 2007 Dec;178(6):2260–7.
 280. Tay KJ, Scheltema MJ, Ahmed HU, Barret E, Coleman JA, Dominguez-Escrig J, et al. Patient selection for prostate focal therapy in the era of active surveillance: An

- International Delphi Consensus Project. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2017 Sep 1;20(3):294–9.
281. Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, Lepor H, Polascik TJ, Villers A, et al. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2017 Jan 1;71(1):17–34.
282. Sivaraman A, Barret E. Focal Therapy for Prostate Cancer: An “à la Carte” Approach. *Eur Urol*. 2016 Jun 1;69(6):973–5.
283. Barret E, Ganzer R, Fielder M, Celia A, Enikeev D, Martínez-Salamanca J, et al. Future of focal therapy for the treatment of prostate cancer- european section of urotechnology (ESUT) position - PubMed. *Arch Esp Urol*. 2019 Mar;72:167–73.
284. Benchikh El Fegoun A, Villers A, Moreau J, Richaud P, Rebillard X, Beuzeboc P. PSA and follow-up after treatment of prostate cancer. *Prog Urol*. 2008 Mar;18:137–44.
285. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *J Am Med Assoc*. 1999 May 5;281(17):1591–7.
286. Roberts WB, Han M. Clinical significance and treatment of biochemical recurrence after definitive therapy for localized prostate cancer. *Surg Oncol*. 2009 Sep;18(3):268–74.
287. Teeter AE, Griffin K, Howard LE, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, et al. Does Early Prostate Specific Antigen Doubling Time after Radical Prostatectomy, Calculated Prior to Prostate Specific Antigen Recurrence, Correlate with Prostate Cancer Outcomes? A Report from the SEARCH Database Group. *J Urol*. 2018 Mar 1;199(3):713–8.
288. Kang JJ, Reiter RE, Steinberg ML, King CR. Ultrasensitive prostate specific antigen after prostatectomy reliably identifies patients requiring postoperative radiotherapy. *J Urol*. 2015 May 1;193(5):1532–8.
289. Eisenberg ML, Davies BJ, Cooperberg MR, Cowan JE, Carroll PR. Prognostic Implications of an Undetectable Ultrasensitive Prostate-Specific Antigen Level after Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2010 Apr;57(4):622–30.
290. Grivas N, de Bruin D, Barwari K, van Muilekom E, Tillier C, van Leeuwen PJ, et al. Ultrasensitive prostate-specific antigen level as a predictor of biochemical progression after robot-assisted radical prostatectomy: Towards risk adapted follow-up. *J Clin Lab Anal*. 2019 Feb 1;33(2).
291. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond MEH, Amin MB, Cohen M, Crawford D, et al. Prognostic factors in prostate cancer: College of American Pathologists Consensus Statement 1999. In: *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. Arch Pathol Lab Med; 2000. p. 995–1000.
292. Freedland SJ, Hotaling JM, Fitzsimons NJ, Presti JC, Kane CJ, Terris MK, et al. PSA in the New Millennium: A Powerful Predictor of Prostate Cancer Prognosis and Radical Prostatectomy Outcomes - Results from the SEARCH Database. *Eur Urol*. 2008 Apr;53(4):758–66.
293. Tilki D, Mandel P, Karakiewicz PI, Heinze A, Huland H, Graefen M, et al. The impact of very high initial PSA on oncological outcomes after radical prostatectomy for

- clinically localized prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2020 May 1;38(5):379–85.
294. Cole AI, Morgan TM, Spratt DE, Palapattu GS, He C, Tomlins SA, et al. Prognostic Value of Percent Gleason Grade 4 at Prostate Biopsy in Predicting Prostatectomy Pathology and Recurrence. *J Urol.* 2016 Aug 1;196(2):405–11.
 295. Harnden P, Shelley MD, Coles B, Staffurth J, Mason MD. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. Vol. 8, *Lancet Oncology.* *Lancet Oncol*; 2007. p. 411–9.
 296. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2009 Sep 16;302(11):1202–9.
 297. Rehman A, El-Zaatari ZM, Han SH, Shen SS, Ayala AG, Miles B, et al. Seminal vesicle invasion combined with extraprostatic extension is associated with higher frequency of biochemical recurrence and lymph node metastasis than seminal vesicle invasion alone: Proposal for further pT3 prostate cancer subclassification. *Ann Diagn Pathol.* 2020 Dec 1;49.
 298. Gladell P, John R, Ming Z, Allan R, Amin M, Chang S. Protocol for the Examination of Radical Prostatectomy Specimens From Patients With Carcinoma of the Prostate Gland. 2019.
 299. Iczkowski KA, Lucia MS. Frequency of Positive Surgical Margin at Prostatectomy and Its Effect on Patient Outcome. *Prostate Cancer.* 2011;2011:1–12.
 300. Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, Begg CB, Wheeler TM, Gerigk C, et al. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 2003;170(6 Pt 1):2292–5.
 301. Porcaro AB, Tafuri A, Sebben M, Amigoni N, Processali T, Pirozzi M, et al. High surgeon volume and positive surgical margins can predict the risk of biochemical recurrence after robot-assisted radical prostatectomy. *Ther Adv Urol.* 2019;11.
 302. Sooriakumaran P, Dev HS, Skarecky D, Ahlering T. The importance of surgical margins in prostate cancer. *J Surg Oncol.* 2016 Mar 1;113(3):310–5.
 303. Roux V, Eyraud R, Brureau L, Gourtaud G, Senechal C, Fofana M, et al. Impact du score de Gleason sur la survie sans récurrence biologique après prostatectomie totale pour cancer avec marges chirurgicales positives. *Prog en Urol.* 2017 Jun 1;27(8–9):467–73.
 304. Savdie R, Horvath LG, Benito RP, Rasiyah KK, Haynes AM, Chatfield M, et al. High Gleason grade carcinoma at a positive surgical margin predicts biochemical failure after radical prostatectomy and may guide adjuvant radiotherapy. *BJU Int.* 2012 Jun;109(12):1794–800.
 305. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical Extent of Pelvic Lymphadenectomy in Patients Undergoing Radical Prostatectomy {A figure is presented}. *Eur Urol.* 2007 Jul;52(1):29–37.
 306. Burkhard FC, Studer UE. The role of lymphadenectomy in high risk prostate cancer. *World J Urol.* 2008 Jun;26(3):231–6.

307. Porten SP, Cooperberg MR, Carroll PR. The independent value of tumour volume in a contemporary cohort of men treated with radical prostatectomy for clinically localized disease. *BJU Int.* 2010 Feb;105(4):472–5.
308. Matoso A, Epstein JI. Defining clinically significant prostate cancer on the basis of pathological findings. Vol. 74, *Histopathology*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 135–45.
309. Fukuhara H, Kume H, Suzuki M, Fujimura T, Enomoto Y, Nishimatsu H, et al. Maximum tumor diameter: A simple independent predictor for biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2010 Sep;13(3):244–7.
310. Thompson IM, Salem S, Chang SS, Clark PE, Davis R, Herrell SD, et al. Tumor volume as a predictor of adverse pathologic features and biochemical recurrence (BCR) in radical prostatectomy specimens: A tale of two methods. *World J Urol.* 2011 Feb 1;29(1):15–20.
311. Epstein JI, Carmichael MJ, Pizov G, Walsh PC. Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: A study of 196 cases with long-term followup. *J Urol.* 1993;150(1):135–41.
312. Sung M-T, Lin H, Koch MO, Davidson DD, Cheng L. Radial distance of extraprostatic extension measured by ocular micrometer is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence: A new proposal for the substaging of pT3a prostate cancer. *Am J Surg Pathol.* 2007 Feb;31(2):311–8.
313. Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, Epstein JI, Griffiths DF, Van Der Kwast TH, et al. International society of urological pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. working group 3: Extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Mod Pathol.* 2011 Jan;24(1):26–38.
314. Kench JG, Judge M, Delahunt B, Humphrey PA, Kristiansen G, Oxley J, et al. Dataset for the reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy specimens: updated recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Virchows Arch.* 2019 Sep 1;475(3):263–77.
315. Shariat SF, Khoddami SM, Saboorian H, Koeneman KS, Sagalowsky AI, Cadeddu JA, et al. Lymphovascular invasion is a pathological feature of biologically aggressive disease in patients treated with radical prostatectomy. *J Urol.* 2004;171(3):1122–7.
316. Loeb S, Roehl KA, Yu X, Antenor JA V., Han M, Gashti SN, et al. Lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens: Prediction of adverse pathologic features and biochemical progression. *Urology.* 2006 Jul;68(1):99–103.
317. Berney DM, Wheeler TM, Grignon DJ, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, et al. International society of urological pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. working group 4: Seminal vesicles and lymph nodes. *Mod Pathol.* 2011 Jan;24(1):39–47.
318. Bergamin S, Eade T, Kneebone A, Kench JG, Sved P, Biset JF, et al. Ductal Carcinoma of the Prostate: An Uncommon Entity With Atypical Behaviour. *Clin Oncol.* 2019 Feb 1;31(2):108–14.
319. Harkin T, Elhage O, Chandra A, Khan N, Kiberu Y, Frydenberg M, et al. High ductal

- proportion predicts biochemical recurrence in prostatic ductal adenocarcinoma. Vol. 124, BJU International. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 907–9.
320. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer evidence report and systematic review for the us preventive services task force. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018 May 1;319(18):1914–31.
 321. Palsdottir T, Nordstrom T, Aly M, Lindberg J, Clements M, Egevad L, et al. Are Prostate Specific-Antigen (PSA) and age associated with the risk of ISUP Grade 1 prostate cancer? Results from 72 996 individual biopsy cores in 6 083 men from the Stockholm3 study. *PLoS One.* 2019 Jun 1;14(6).
 322. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009 Mar 26;360(13):1310–9.
 323. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009 Mar 26;360(13):1320–8.
 324. Pinsky PF, Miller E, Prorok P, Grubb R, Crawford ED, Andriole G. Extended follow-up for prostate cancer incidence and mortality among participants in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian randomized cancer screening trial. *BJU Int.* 2019 May 1;123(5):854–60.
 325. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, Tewari A, Presti JC, Leidich R, et al. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology.* 1995 Aug;46(2):205–12.
 326. Billis A, Guimaraes MS, Freitas LLL, Meirelles L, Magna LA, Ferreira U. The impact of the 2005 international society of urological pathology consensus conference on standard Gleason grading of prostatic carcinoma in needle biopsies. *J Urol.* 2008 Aug;180(2):548–52; discussion 552-3.
 327. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *J Urol.* 2002 Feb;167(2 Pt 1):516–20.
 328. Freedland SJ, Terris MK, Csathy GS, Kane CJ, Amling CL, Presti JC, et al. Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. *J Urol.* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2215–20.
 329. Lewis JS, Vollmer RT, Humphrey PA. Carcinoma extent in prostate needle biopsy tissue in the prediction of whole gland tumor volume in a screening population. *Am J Clin Pathol.* 2002 Sep 1;118(3):442–50.
 330. Etxezarraga C. La cuantificación del volumen tumoral en las biopsias transrectales de próstata The quantification of the tumor volume in transrectal core biopsies of the prostate. 2006;39:155–8.
 331. López JJ, Etxezarraga C. The combination of millimetres of cancer and Gleason index in core biopsy is a predictor of extraprostatic disease. *Histopathology.* 2006

- May;48(6):663–7.
332. Quintal MMQ, Meirelles LR, Freitas LLL, Magna LA, Ferreira U, Billis A. Various morphometric measurements of cancer extent on needle prostatic biopsies: Which is predictive of pathologic stage and biochemical recurrence following radical prostatectomy? *Int Urol Nephrol*. 2011 Sep;43(3):697–705.
 333. Castillo Gallardo E. Análisis de criterios patobiológicos predictivos de adenocarcinoma de próstata clínicamente insignificante para la selección de pacientes candidatos a vigilancia activa. [Málaga]: Universidad de Málaga; 2017.
 334. BOE.es - Documento BOE-A-2018-16673 [Internet]. [cited 2021 Jan 10]. Available from: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2018-16673>
 335. Carlos Rey De España JI. Texto consolidado. Última modificación: 2 de junio de 2011 Legislación consolidada. 2007.
 336. Home - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
 337. Scopus preview - Scopus - Welcome to Scopus [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.scopus.com/>
 338. Cochrane Reviews | Cochrane Library [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/>
 339. Download Mendeley Desktop | Mendeley [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.mendeley.com/download-desktop-new/>
 340. Han M, Chang D, Kim C, Lee BJ, Zuo Y, Kim HJ, et al. Geometric evaluation of systematic transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol*. 2012 Dec 22;188(6):2404–9.
 341. Chen MM, Jahn JL, Barber JR, Han M, Stampfer MJ, Platz EA, et al. Clinical stage provides useful prognostic information even after pathological stage is known for prostate cancer in the PSA era. *PLoS One*. 2020 Jun 1;15(6 June).
 342. Terakedis BE, Rossi PJ, Liauw SL, Johnstone PAS, Jani AB. A Surveillance, Epidemiology, and End Results registry analysis of prostate cancer modality time trends by age. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 2010 Dec;33(6):619–23.
 343. Jani AB, Johnstone PAS, Liauw SL, Master VA, Rossi PJ. Prostate cancer modality time trend analyses from 1973 to 2004: A surveillance, epidemiology, and end results registry analysis. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 2010 Apr;33(2):168–72.
 344. Vickers A, Bennette C, Steineck G, Adami HO, Johansson JE, Bill-Axelsson A, et al. Individualized estimation of the benefit of radical prostatectomy from the Scandinavian Prostate Cancer Group randomized trial. *Eur Urol*. 2012 Aug;62(2):204–9.
 345. Schymura MJ, Kahn AR, German RR, Hsieh MC, Cress RD, Finch JL, et al. Factors associated with initial treatment and survival for clinically localized prostate cancer: Results from the CDC-NPCR Patterns of Care Study (PoC1). *BMC Cancer*. 2010 Apr 19;10.
 346. Kendal WS. Age Bias in Time from Diagnosis Comparisons of Prostate Cancer Treatment. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 2018;41(4):402–8.

347. Augustin H, Auپرich M, Stummvoll P, Lipsky K, Pummer K, Petritsch P. Shift of tumor features in patients with clinically localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy since the beginning of the PSA era. *Wien Klin Wochenschr.* 2006 Jun;118(11-12):348-54.
348. Desireddi N V., Roehl KA, Loeb S, Yu X, Griffin CR, Kundu SK, et al. Improved Stage and Grade-Specific Progression-Free Survival Rates After Radical Prostatectomy in the PSA Era. *Urology.* 2007 Nov;70(5):950-5.
349. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI, et al. Effect of a low-intensity PSA-based screening intervention on prostate cancer mortality: The CAP randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018 Mar 6;319(9):883-95.
350. Garisto JD, Klotz L. Active Surveillance for Prostate Cancer: How to Do It Right. *Oncology (Williston Park).* 2017 May 15;31(5):333-45.
351. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AMF, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998 May 20;90(10):766-71.
352. Sanchís-Bonet A, Arribas-Gómez I, Sánchez-Rodríguez C, Sánchez-Chapado M. Evolution of the patient characteristics of candidates for radical prostatectomy and the results obtained with the technique. *Actas Urol Esp.* 2014 Jun 5;
353. Tosoian JJ, Chappidi M, Feng Z, Humphreys EB, Han M, Pavlovich CP, et al. Prediction of pathological stage based on clinical stage, serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score: Partin Tables in the contemporary era. *BJU Int.* 2017 May 1;119(5):676-83.
354. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ, Dotan ZA, Fearn PA, et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst.* 2006 May 17;98(10):715-7.
355. Wang X, Zhang Y, Ji Z, Yang P, Tian Y. Old men with prostate cancer have higher risk of Gleason score upgrading and pathological upstaging after initial diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2021 Dec 1;19(1):18.
356. Morrison BF, Aiken WD, Reid G, Mayhew R, Hanchard B. Pathological upgrading and upstaging at radical prostatectomy in Jamaican men with low-risk prostate cancer. *Ecancermedalscience.* 2019 Oct 29;13:971.
357. Gallina A, MacCagnano C, Suardi N, Capitanio U, Abdollah F, Raber M, et al. Unilateral positive biopsies in low risk prostate cancer patients diagnosed with extended transrectal ultrasound-guided biopsy schemes do not predict unilateral prostate cancer at radical prostatectomy. *BJU Int.* 2012 Jul;110(2 Pt 2).
358. Johnson DC, Yang JJ, Kwan L, Barsa DE, Mirak SA, Pooli A, et al. Do contemporary imaging and biopsy techniques reliably identify unilateral prostate cancer? Implications for hemiablation patient selection. *Cancer.* 2019 Sep 1;125(17):2955-64.
359. Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, et al. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. *J Urol.* 2004 Mar;171(3):1089-92.

360. Emiliozzi P, Scarpone P, Depaula F, Pizzo M, Federico G, Pansadoro A, et al. The incidence of prostate cancer in men with prostate specific antigen greater than 4.0 ng/ml: A randomized study of 6 versus 12 core transperineal prostate biopsy. *J Urol*. 2004 Jan;171(1):197–9.
361. Mian BM, Lehr DJ, Moore CK, Fisher HAG, Kaufman RP, Ross JS, et al. Role of prostate biopsy schemes in accurate prediction of Gleason scores. *Urology*. 2006;67(2):379–83.
362. Divrik RT, Erođlu A, řahin A, Zorlu F, Özen H. Increasing the number of biopsies increases the concordance of Gleason scores of needle biopsies and prostatectomy specimens. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2007 Sep;25(5):376–82.
363. Plata Bello A., Concepción Masip T., Cózar, J.M.; Miñana B., Gómez-Veiga F., Rodríguez-Antolín A., Pedrosa E. El incremento del número de cilindros en la biopsia prostática mejora el grado de concordancia del Gleason entre la biopsia prostática y la prostatectomía radical. In Tenerife: LXXIX Congreso Nacional de Urología.; 2014.
364. Arrabal-Polo MA, Jiménez-Pacheco A, Mijan-Ortiz JL, Arrabal-Martín M, Valle-Díaz de la Guardia F, López-Carmona Pintado F, et al. Relationship between biopsy Gleason score and radical prostatectomy specimen Gleason score in patients undergoing sextant vs 12 core biopsies. *Arch españoles Urol*. 2010 Nov;63(9):791–6.
365. Rovegno AR, Secin FP, Martín Baldessari C, Marrugat RE, Larcade F, Papparatto AL, et al. Predictores de menor gradación en la biopsia prostática de pacientes con cáncer de próstata tratados mediante prostatectomía radical Predictors of prostate biopsy undergradation in prostate cancer patients treated with radical prostatectomy. *Rev Argent Urol*. 2011 Jul 1;76(3):124–31.
366. Rajinikanth A, Manoharan M, Soloway CT, Civantos FJ, Soloway MS. Trends in Gleason score: concordance between biopsy and prostatectomy over 15 years. *Urology*. 2008 Jul;72(1):177–82.
367. Rodríguez Faba O, Fernández Gómez JM, Guate Ortiz JL, Martín Benito JL, Pérez García FJ, García Rodríguez J, et al. [Assessment of the Gleason score in biopsies and specimens of radical prostatectomy]. *Arch españoles Urol*. 2003 Sep;56(7):781–4.
368. Kvåle R, Møller B, Wahlqvist R, Fosså SD, Berner A, Busch C, et al. Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: a population-based study. *BJU Int*. 2009 Jun;103(12):1647–54.
369. Samaratunga H, Montironi R, True L, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, et al. International society of urological pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. working group 1: Specimen handling. *Mod Pathol*. 2011 Jan;24(1):6–15.
370. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: Incidence and predictive factors using the modified gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol*. 2012 May;61(5):1019–24.
371. Ranasinghe W, Reichard CA, Nyame YA, Sundi D, Tosoian JJ, Wilkins L, et al. Downgrading from Biopsy Grade Group 4 Prostate Cancer in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for High or Very High Risk Prostate Cancer. *J Urol*. 2020 Oct 1;204(4):748–53.

372. Gansler T, Fedewa S, Qi R, Lin CC, Jemal A, Moul JW. Most Gleason 8 Biopsies are Downgraded at Prostatectomy—Does $4 + 4 = 7$? *J Urol*. 2018 Mar 1;199(3):706–12.
373. Donohue JF, Bianco FJ, Kuroiwa K, Vickers AJ, Wheeler TM, Scardino PT, et al. Poorly Differentiated Prostate Cancer Treated With Radical Prostatectomy: Long-Term Outcome and Incidence of Pathological Downgrading. *J Urol*. 2006 Sep;176(3):991–5.
374. Fiorentino V, Martini M, Dell’Aquila M, Musarra T, Orticelli E, Larocca LM, et al. Histopathological Ratios to Predict Gleason Score Agreement between Biopsy and Radical Prostatectomy. *Diagnostics*. 2020 Dec 23;11(1):10.
375. Sebo TJ, Chevillat JC, Riehle DL, Lohse CM, Pankratz VS, Myers RP, et al. Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA ploidy and proliferation, and preoperative seru. *Cancer*. 2001 Jun 1;91(11):2196–204.
376. Grossklaus DJ, Coffey CS, Shappell SB, Jack GS, Chang SS, Cookson MS. Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy. *J Urol*. 2002 May;167(5):2032–5; discussion 2036.
377. Quinn DI, Henshall SM, Brenner PC, Kooner R, Golovsky D, O’Neill GF, et al. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer*. 2003 Apr 15;97(8):1884–93.
378. Harlan SR, Cooperberg MR, Elkin EP, Lubeck DP, Meng M V, Mehta SS, et al. Time trends and characteristics of men choosing watchful waiting for initial treatment of localized prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol*. 2003 Nov;170(5):1804–7.
379. Bangma CH, Roemeling S, Schröder FH. Overdiagnosis and overtreatment of early detected prostate cancer. *World J Urol*. 2007 Mar;25(1):3–9.
380. Billis A, Quintal MMQ, Freitas LLL, Costa LBE, Ferreira U. Predictive criteria of insignificant prostate cancer: What is the correspondence of linear extent to percentage of cancer in a single core? *Int Braz J Urol*. 2015;41(2):367–72.
381. Elliott SP, Shinohara K, Logan SL, Carroll PR. Sextant prostate biopsies predict side and sextant site of extracapsular extension of prostate cancer. *J Urol*. 2002 Jul;168(1):105–9.
382. Lee HW, Seo S Il, Jeon SS, Lee HM, Choi HY. Can we predict real T3 stage prostate cancer in patients with clinical T3 (cT3) disease before radical prostatectomy? *Yonsei Med J*. 2010;51(5):700–7.
383. Berney DM, Algaba F, Camparo P, Compérat E, Griffiths D, Kristiansen G, et al. Variation in reporting of cancer extent and benign histology in prostate biopsies among European pathologists. *Virchows Arch*. 2014;464(5):583–7.
384. Koizumi A, Narita S, Nara T, Takayama K, Kanda S, Numakura K, et al. Incidence and location of positive surgical margin among open, laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy in prostate cancer patients: A single institutional analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2018 Aug 1;48(8):765–70.
385. Inman BA, Myers RP. Is the location of a positive surgical margin after radical

- prostatectomy important for prognosis? *Nat Clin Pract Urol*. 2008;5(9):476–7.
386. Eastham JA, Kuroiwa K, Ohori M, Serio AM, Gorbonos A, Maru N, et al. Prognostic Significance of Location of Positive Margins in Radical Prostatectomy Specimens. *Urology*. 2007 Nov;70(5):965–9.
 387. Vickers A, Bianco F, Cronin A, Eastham J, Klein E, Kattan M, et al. The Learning Curve for Surgical Margins After Open Radical Prostatectomy: Implications for Margin Status as an Oncological End Point. *J Urol*. 2010 Apr;183(4):1360–5.
 388. Touijer K, Kuroiwa K, Eastham JA, Vickers A, Reuter VE, Scardino PT, et al. Risk-Adjusted Analysis of Positive Surgical Margins Following Laparoscopic and Retropubic Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2007 Oct;52(4):1090–6.
 389. Good DW, Stewart GD, Stolzenburg JU, McNeill SA. Analysis of the pentafecta learning curve for laparoscopic radical prostatectomy. *World J Urol*. 2014 Oct 1;32(5):1225–33.
 390. Bhat KRS, Raghunath SK, Srivatsa N, Tejus C, Vishruth K, Kumar RA. Outcomes of Minimally Invasive Radical Prostatectomy—a Contemporary Review. *Indian J Surg Oncol*. 2020 Dec 1;11(4):580–8.
 391. Simopoulos DN, Sisk AE, Priester A, Felker ER, Kwan L, Delfin MK, et al. Cancer core length from targeted biopsy: an index of prostate cancer volume and pathological stage. *BJU Int*. 2019 Aug 1;124(2):275–81.
 392. Anast JW, Andriole GL, Bismar TA, Yan Y, Humphrey PA. Relating biopsy and clinical variables to radical prostatectomy findings: Can insignificant and advanced prostate cancer be predicted in a screening population? *Urology*. 2004 Sep;64(3):544–50.
 393. Morselli S, Sebastianelli A, Campi R, Liaci A, Gabellini L, Tasso G, et al. Adverse pathology after radical prostatectomy: the prognostic role of cumulative cancer length >6-mm threshold in prostate cancer-positive biopsies. *Prostate Int*. 2019 Dec 1;7(4):143–9.
 394. Chung D, Lee J, Goh H, Koh D, Kim M, Jang W, et al. Predictive Factors and Oncologic Outcome of Downgrade to Pathologic Gleason Score 6–7 after Radical Prostatectomy in Patients with Biopsy Gleason Score 8–10. *J Clin Med*. 2019 Mar 30;8(4):438.
 395. Kupelian PA, Katcher J, Levin HS, Klein EA. Stage T1-2 prostate cancer: A multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Mar 15;37(5):1043–52.
 396. Eifler JB, Feng Z, Lin BM, Partin MT, Humphreys EB, Han M, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int*. 2013 Jan;111(1):22–9.
 397. Osorio Pazo F, Mouro Giudice L, Jubin Martínez J. Valor pronóstico en la prostatectomía radical del número de cilindros positivos y porcentaje de cáncer por cilindro de la biopsia prostática. *Actas Urol Esp*. 2003;27(7):538–42.
 398. Valette TN, Antunes AA, Leite KM, Srougi M. Probability of extraprostatic disease according to the percentage of positive biopsy cores in clinically localized prostate cancer. *Int Braz J Urol*. 2015;41(3):449–54.
 399. Hong SK, Yu JH, Han BK, Chang IH, Jeong SJ, Byun SS, et al. Association of Prostate Size

- and Tumor Grade in Korean Men with Clinically Localized Prostate Cancer. *Urology*. 2007 Jul;70(1):91–5.
400. Newton MR, Phillips S, Chang SS, Clark PE, Cookson MS, Davis R, et al. Smaller prostate size predicts high grade prostate cancer at final pathology. *J Urol*. 2010 Sep;184(3):930–7.
 401. Prostatectomy R, Min SH, Park YH, Lee SB, Ku JH, Kwak C, et al. Impact of prostate size on pathologic outcomes and prognosis after. *Korean J Urol*. 2012 Jul;53(7):463–6.
 402. Hirasawa Y, Ohno Y, Nakashima J, Shimodaira K, Hashimoto T, Gondo T, et al. Impact of a preoperatively estimated prostate volume using transrectal ultrasonography on surgical and oncological outcomes in a single surgeon's experience with robot-assisted radical prostatectomy. *Surg Endosc*. 2016 Sep 1;30(9):3702–8.
 403. Kim MS, Jang WS, Chung DY, Koh DH, Lee JS, Goh HJ, et al. Effect of prostate gland weight on the surgical and oncological outcomes of extraperitoneal robot-assisted radical prostatectomy. *BMC Urol*. 2019 Jan 3;19(1).
 404. Yu S, Hong G, Tao J, Shen Y, Liu J, Dong B, et al. Multivariable Models Incorporating Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Efficiently Predict Results of Prostate Biopsy and Reduce Unnecessary Biopsy. *Front Oncol*. 2020 Nov 11;10.
 405. Washino S, Okochi T, Saito K, Konishi T, Hirai M, Kobayashi Y, et al. Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naïve patients. *BJU Int*. 2017 Feb 1;119(2):225–33.
 406. Wang X, Liu W, Lei Y, Wu G, Lin F. Assessment of prostate imaging reporting and data system version 2.1 false-positive category 4 and 5 lesions in clinically significant prostate cancer. *Abdom Radiol*. 2021 Mar 12;
 407. Ryoo H, Kang MY, Sung HH, Chang Jeong B, Seo S Il, Jeon SS, et al. Detection of prostate cancer using prostate imaging reporting and data system score and prostate-specific antigen density in biopsy-naïve and prior biopsy-negative patients. *Prostate Int*. 2020 Sep 1;8(3):125–9.
 408. Oishi M, Shin T, Ohe C, Nassiri N, Palmer SL, Aron M, et al. Which Patients with Negative Magnetic Resonance Imaging Can Safely Avoid Biopsy for Prostate Cancer? *J Urol*. 2019 Feb 1;201(2):268–76.
 409. Boesen L, Nørgaard N, Løgager V, Balslev I, Bisbjerg R, Thestrup KC, et al. Prebiopsy Biparametric Magnetic Resonance Imaging Combined with Prostate-specific Antigen Density in Detecting and Ruling out Gleason 7–10 Prostate Cancer in Biopsy-naïve Men. *Eur Urol Oncol*. 2019 May 1;2(3):311–9.
 410. Antunes AA, Srougi M, Dall'oglio MF, Crippa A, Campagnari JC, Leite KRM. The percentage of positive biopsy cores as a predictor of disease recurrence in patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy. *BJU Int*. 2005 Dec;96(9):1258–63.
 411. Briganti A, Chun FKH, Hutterer GC, Gallina A, Shariat SF, Salonia A, et al. Systematic Assessment of the Ability of the Number and Percentage of Positive Biopsy Cores to Predict Pathologic Stage and Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2007 Sep;52(3):733–45.

412. Bismar TA, Lewis JS, Vollmer RT, Humphrey PA. Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion in prostate needle biopsy tissue in prediction of pathologic stage in a screening population. *Am J Surg Pathol*. 2003 Apr 1;27(4):432–40.
413. Yashi M, Nukui A, Tokura Y, Takei K, Suzuki I, Sakamoto K, et al. Performance characteristics of prostate-specific antigen density and biopsy core details to predict oncological outcome in patients with intermediate to high-risk prostate cancer underwent robot-assisted radical prostatectomy. *BMC Urol*. 2017 Jun 23;17(1).
414. Rossi PJ, Clark PE, Papagikos MA, McCullough DL, Lee WR. Percentage of positive biopsies associated with freedom from biochemical recurrence after low-dose-rate prostate brachytherapy alone for clinically localized prostate cancer. *Urology*. 2006 Feb;67(2):349–53.
415. Punnen S, Freedland SJ, Presti JC, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, et al. Multi-institutional validation of the CAPRA-S score to predict disease recurrence and mortality after radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2014;65(6):1171–7.
416. Meynard C, Huertas A, Dariane C, Toubanc S, Dubourg Q, Urien S, et al. Tumor burden and location as prognostic factors in patients treated by iodine seed implant brachytherapy for localized prostate cancers. *Radiat Oncol*. 2019 Dec 31;15(1).
417. Palisaar RJ, Graefen M, Karakiewicz PI, Hammerer PG, Huland E, Haese A, 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 1;41(2):155–61.
418. Iczkowski KA, Torkko KC, Kotnis GR, Wilson RS, Huang W, Wheeler TM, et al. Digital quantification of five high-grade prostate cancer patterns, including the cribriform pattern, and their association with adverse outcome. *Am J Clin Pathol*. 2011 Jul;136(1):98–107.
419. Luo X, Khurana JS, Jhala N, Zhao H, Wang H. The association of invasive cribriform lesions with adverse prostatic adenocarcinoma outcomes: An Institutional Experience, Systematic Review, and Meta-analysis. Vol. 143, *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. College of American Pathologists; 2019. p. 1012–21.
420. Haffner MC, Salles DC, Gao G, Epstein JI. Gleason pattern 4 with cribriform morphology on biopsy is associated with adverse clinicopathological findings in a prospective radical prostatectomy cohort. *Hum Pathol*. 2020 Apr 1;98:74–80.
421. Harding-Jackson N, Kryvenko ON, Whittington EE, Eastwood DC, Tjionas GA, Jorda M, et al. Outcome of Gleason 3 + 5 = 8 Prostate Cancer Diagnosed on Needle Biopsy: Prognostic Comparison with Gleason 4 + 4 = 8. *J Urol*. 2016 Oct 1;196(4):1076–81.
422. Walz J, Joniau S, Chun FK, Isbarn H, Jeldres C, Yossepowitch O, et al. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *BJU Int*. 2011 Mar;107(5):765–70.
423. Sundi D, Wang VM, Pierorazio PM, Han M, Bivalacqua TJ, Ball MW, et al. Very-high-risk localized prostate cancer: Definition and outcomes. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2014 Mar;17(1):57–63.
424. Ghodoussipour S, Cacciamani GE, Abreu AL de C. Radical prostatectomy for high-risk prostate cancer | Opinion: NO. *Int Braz J Urol*. 2019 May 1;45(3):428–34.

425. Pompe RS, Karakiewicz PI, Tian Z, Mandel P, Steuber T, Schlomm T, et al. Oncologic and Functional Outcomes after Radical Prostatectomy for High or Very High Risk Prostate Cancer: European Validation of the Current NCCN® Guideline. *J Urol*. 2017 Aug 1;198(2):354–61.
426. Sundi D, Tosoian JJ, Nyame YA, Alam R, Achim M, Reichard CA, et al. Outcomes of very high-risk prostate cancer after radical prostatectomy: Validation study from 3 centers. *Cancer*. 2019 Feb 1;125(3):391–7.
427. Ikeda M, Amano N, Sakata Y, Honda T, Tachibana T, Hirano S, et al. Gleason pattern 5 is a possible pathologic predictor for biochemical recurrence after laparoscopic radical prostatectomy. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2019;20(3):783–8.
428. Li J, Guo Y, Qiu S, He M, Jin K, Zheng X, et al. Significance of tertiary gleason pattern 5 in patients with gleason score 7 after radical prostatectomy: A retrospective cohort study. *Onco Targets Ther*. 2019;12:7157–64.
429. Wilkins LJ, Tosoian JJ, Sundi D, Ross AE, Grimberg D, Klein EA, et al. Surgical management of high-risk, localized prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2020 Dec 1;17(12):679–90.
430. Partin A, Kattan M, Subong E, Walsh P, Wojno K, Oesterling J, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update - PubMed. *JAMA*. 1997 May 14;277:1445–51.
431. Makarov D V, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology*. 2007 Jun;69(6):1095–101.
432. Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2003 Feb 1;169(2):517–23.
433. Mitchell CR, Boorjian SA, Umbreit EC, Rangel LJ, Carlson RE, Karnes RJ. 20-year survival after radical prostatectomy as initial treatment for cT3 prostate cancer. *BJU Int*. 2012;110(11):1709–13.
434. Briganti A, Karnes RJ, Gandaglia G, Spahn M, Gontero P, Tosco L, et al. Natural history of surgically treated high-risk prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2015;33(4):163.e7-163.e13.
435. Venclovas Z, Jievaltas M, Milonas D. Significance of Time Until PSA Recurrence After Radical Prostatectomy Without Neo- or Adjuvant Treatment to Clinical Progression and Cancer-Related Death in High-Risk Prostate Cancer Patients. *Front Oncol*. 2019 Nov 22;9.
436. Protocols and Guidelines | College of American Pathologists [Internet]. [cited 2021 May 9]. Available from: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines>
437. Chuang A-Y, Epstein JI. Positive surgical margins in areas of capsular incision in otherwise organ-confined disease at radical prostatectomy: histologic features and pitfalls. *Am J Surg Pathol*. 2008 Aug;32(8):1201–6.
438. Psutka SP, Feldman AS, Rodin D, Olumi AF, Wu CL, McDougal WS. Men with organ-

- confined prostate cancer and positive surgical margins develop biochemical failure at a similar rate to men with extracapsular extension. *Urology*. 2011 Jul;78(1):121–5.
439. Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM, Miller DP, Yu J, Flanders SC, et al. Impact of positive surgical margins on prostate cancer recurrence and the use of secondary cancer treatment: data from the CaPSURE database - PubMed. *J Urol*. 2000 Apr;163:1171–7.
 440. Alkhateeb S, Alibhai S, Fleshner N, Finelli A, Jewett M, Zlotta A, et al. Impact of Positive Surgical Margins After Radical Prostatectomy Differs by Disease Risk Group. *J Urol*. 2010 Jan 1;183(1):145–50.
 441. Corcoran NM, Hovens CM, Metcalfe C, Hong MKH, Pedersen J, Casey RG, et al. Positive surgical margins are a risk factor for significant biochemical recurrence only in intermediate-risk disease. *BJU Int*. 2012 Sep;110(6):821–7.
 442. Yossepowitch O, Briganti A, Eastham JA, Epstein J, Graefen M, Montironi R, et al. Positive surgical margins after radical prostatectomy: A systematic review and contemporary update. *Eur Urol*. 2014 Feb;65(2):303–13.
 443. Ojea Calvo A, González Piñeiro A, Domínguez Freire F, Alonso Rodrigo A, Rodríguez Iglesias B, Benavente Delgado J. Implicaciones pronósticas de los márgenes positivos de las piezas de prostatectomía radical. *Actas Urológicas Españolas*. 2005 Aug;29(7):641–56.
 444. Stephenson AJ, Wood DP, Kattan MW, Klein EA, Scardino PT, Eastham JA, et al. Location, Extent and Number of Positive Surgical Margins Do Not Improve Accuracy of Predicting Prostate Cancer Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Urol*. 2009 Oct;182(4 suppl.):1357–63.
 445. Shikanov S, Song J, Royce C, Al-Ahmadie H, Zorn K, Steinberg G, et al. Length of Positive Surgical Margin After Radical Prostatectomy as a Predictor of Biochemical Recurrence. *J Urol*. 2009 Jul;182(1):139–44.
 446. Lake AM, He C, Wood DP. Focal positive surgical margins decrease disease-free survival after radical prostatectomy even in organ-confined disease. *Urology*. 2010 Nov;76(5):1212–6.
 447. Song C, Kang T, Yoo S, Jeong IG, Ro JY, Hong JH, et al. Tumor volume, surgical margin, and the risk of biochemical recurrence in men with organ-confined prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2013 Feb;31(2):168–74.
 448. Servoll E, Vlatkovic L, Sæter T, Nesland JM, Axcrona U, Waaler G, et al. The length of a positive surgical margin is of prognostic significance in patients with clinically localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Urol Int*. 2014 Nov 7;93(3):289–95.
 449. Lysenko I, Mori K, Mostafaei H, Enikeev D V., Karakiewicz PI, Briganti A, et al. Prognostic Value of Gleason Score at Positive Surgical Margin in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2020 Oct 1;18(5):e517–22.
 450. Zhang L, Wu B, Zha Z, Zhao H, Yuan J, Jiang Y, et al. Surgical margin status and its impact on prostate cancer prognosis after radical prostatectomy: a meta-analysis. *World J Urol*. 2018 Nov 1;36(11):1803–15.

451. Zhang B, Zhou J, Wu S, Guo M, Zhang Y, Liu R. The impact of surgical margin status on prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol*. 2020 Nov 1;22(11):2087–96.
452. Ristau BT, Tomaszewski JJ, Chen YF, Bertolet M, Woldemichael E, Nelson JB. Prostate biopsy perineural invasion is not independently associated with positive surgical margins following radical retropubic prostatectomy. *World J Urol*. 2015 Sep 2;33(9):1269–74.
453. Celik S, Bozkurt O, Demir O, Gurboga O, Tuna B, Yorukoglu K, et al. Effects of perineural invasion in prostate needle biopsy on tumor grade and biochemical recurrence rates after radical prostatectomy. *Kaohsiung J Med Sci*. 2018 Jul 1;34(7):385–90.
454. Ramos N, Macedo A, Rosa J, Carvalho M. Perineural invasion in prostate needle biopsy: Prognostic value on radical prostatectomy and active surveillance. *Arch Ital di Urol e Androl*. 2020 Dec 18;92(4):330–4.
455. Strom P, Nordström T, Delahunt B, Samaratunga H, Gronberg H, Egevad L, et al. Prognostic value of perineural invasion in prostate needle biopsies: A population-based study of patients treated by radical prostatectomy. *J Clin Pathol*. 2020 Oct 1;73(10):630–5.
456. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(5):1499–507.
457. Prostate Cancer Nomograms: Pre-Radical Prostatectomy | Memorial Sloan Kettering Cancer Center [Internet]. [cited 2021 Apr 3]. Available from: https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre_op
458. Prostate Cancer Nomograms: Post-Radical Prostatectomy | Memorial Sloan Kettering Cancer Center [Internet]. [cited 2021 Apr 3]. Available from: https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/post_op
459. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ, Dotan ZA, DiBlasio CJ, et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2005;23(28):7005–12.
460. Suardi N, Porter CR, Reuther AM, Walz J, Kodama K, Gibbons RP, et al. A nomogram predicting long-term biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Cancer*. 2008 Mar 15;112(6):1254–63.
461. Walz J, Chun FKH, Klein EA, Reuther A, Saad F, Graefen M, et al. Nomogram Predicting the Probability of Early Recurrence After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *J Urol*. 2009 Feb;181(2):601–8.
462. Makarov D V, Epstein JI, Harriete S, Partin AW. Gleason score 7 prostate cancer on needle biopsy: is the prognostic difference in Gleason scores 4 + 3 and 3 + 4 independent of the number of involved cores? - PubMed. *J Urol*. 2002;(167(6)):2440–2.
463. Sharma M, Miyamoto H. Percent Gleason pattern 4 in stratifying the prognosis of patients with intermediate-risk prostate cancer. *Transl Androl Urol*. 2018 Sep 1;7(Suppl 4):S484–9.

464. Sabolch A, Feng FY, Daignault-Newton S, Halverson S, Blas K, Phelps L, et al. Gleason Pattern 5 is the greatest risk factor for clinical failure and death from prostate cancer after dose-escalated radiation therapy and hormonal ablation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Nov 15;81(4).
465. Zelic R, Garmo H, Zugna D, Stattin P, Richiardi L, Akre O, et al. Predicting Prostate Cancer Death with Different Pretreatment Risk Stratification Tools: A Head-to-head Comparison in a Nationwide Cohort Study. *Eur Urol.* 2020 Feb 1;77(2):180–8.
466. Hameed BMZ, Shah M, Naik N, Ibrahim S, Somani B, Rice P, et al. Contemporary application of artificial intelligence in prostate cancer: an i-TRUE study. *Ther Adv Urol.* 2021;13.
467. Yuan Y, Qin W, Buyyounouski M, Ibragimov B, Hancock S, Han B, et al. Prostate cancer classification with multiparametric MRI transfer learning model. *Med Phys.* 2019 Feb 1;46(2):756–65.
468. Nicolae A, Morton G, Chung H, Loblaw A, Jain S, Mitchell D, et al. Evaluation of a Machine-Learning Algorithm for Treatment Planning in Prostate Low-Dose-Rate Brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Mar 15;97(4):822–9.
469. Koo KC, Lee KS, Kim S, Min C, Min GR, Lee YH, et al. Long short-term memory artificial neural network model for prediction of prostate cancer survival outcomes according to initial treatment strategy: development of an online decision-making support system. *World J Urol.* 2020 Oct 1;38(10):2469–76.
470. Omar MI, Roobol MJ, Ribal MJ, Abbott T, Agapow PM, Araujo S, et al. Introducing PIONEER: a project to harness big data in prostate cancer research. *Nat Rev Urol.* 2020 Jun 1;17(6):351–61.
471. Carles J, Alcaraz A, Clarke NW, Conde A, Heidenreich A, Juarez A, et al. 695TiP ORACULUM: A retrospective observational epidemiological study using artificial intelligence and natural language processing in electronic health records to characterize the prostate cancer pathway, management and outcomes in Europe, Middle East and Africa (EMEA region). *Ann Oncol.* 2020 Sep 1;31:S549.
472. Duran-Lopez L, Dominguez-Morales JP, Rios-Navarro A, Gutierrez-Galan D, Jimenez-Fernandez A, Vicente-Diaz S, et al. Performance evaluation of deep learning-based prostate cancer screening methods in histopathological images: Measuring the impact of the model's complexity on its processing speed. *Sensors (Switzerland).* 2021 Feb 2;21(4):1–14.