

**PROSTATECTOMÍA RADICAL RETROPÚBICA
O PERINEAL COMO MONOTERAPIA EN EL
CARCINOMA DE PRÓSTATA CLÍNICAMENTE
LOCALIZADO Y LOCALMENTE AVANZADO**



José Antonio Belón López-Tomasetti
Santiago Isorna Martínez de la Riva
Eduardo Solana Narbón



ULPGC

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN, DESARROLLO E INNOVACIÓN

PROSTATECTOMÍA RADICAL RETROPÚBICA O PERINEAL COMO MONOTERAPIA EN EL CARCINOMA DE PRÓSTATA CLÍNICAMENTE LOCALIZADO Y LOCALMENTE AVANZADO

JOSÉ ANTONIO BELÓN LÓPEZ-TOMASETTI
SANTIAGO ISORNA MARTÍNEZ DE LA RIVA
EDUARDO SOLANA NARBÓN



Universidad de Las Palmas de Gran Canaria
Servicio de Publicaciones

2004



298364
754196

Con la colaboración de VALSONS S.L., a quien se agradece su aportación financiera para la edición de este libro.

© del texto: los autores

© de la edición: UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA, 2004

Maquetación y diseño: Servicio de Publicaciones y Producción Documental de la ULPGC
serpubli@ulpgc.es

Diseño de la cubierta: Juan Carlos Rodríguez Acosta

ISBN: 84-96131-60-2

Depósito Legal: GC 651-2003

Impresión: COMETA

Queda rigurosamente prohibida, sin la autorización escrita de los titulares del «Copyright», bajo las sanciones establecidas por las leyes, la reproducción parcial o total de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático.

Agradecimientos

Quiero dar las gracias y expresar mi sincero agradecimiento a todas las personas que han colaborado desinteresadamente en la realización de este trabajo de investigación:

A Juan Valero, Cayetano Jiménez y Reinaldo Marrero, compañeros y amigos, por su colaboración desinteresada en el diseño y desarrollo de la base de datos y sobre todo, por la ayuda y comprensión que demostraron en los momentos difíciles.

A Rosa, por su ayuda y sobre todo por su apoyo constante a lo largo de los últimos años.

A Juan Verona, por su magnífico trabajo de ilustración que le ha dado un sello de calidad a esta tesis doctoral.

A la Fundación Universitaria de Las Palmas y a la familia Megías Martínez, por su ayuda para la realización de este trabajo (Programa Anual de Becas y Ayudas a la Investigación).

A mis padres, amigos y compañeros, por su inestimable ayuda para alcanzar este objetivo.

Y sobre todo, a mi mujer, por su apoyo, colaboración, comprensión y cariño.

La felicidad consiste en saber unir el final con el principio.

Pitágoras.



Índice

1. INTRODUCCIÓN	15
1.1. Cáncer de próstata	17
1.1.1. Historia	17
1.1.2. Epidemiología.....	18
1.1.2.1. Incidencia y prevalencia.....	18
1.1.2.2. Factores de riesgo.....	20
1.1.3. Historia natural.....	22
1.1.4. Histología	23
1.1.4.1. Anatomía de la próstata.....	23
1.1.4.2. Precusores del cáncer de próstata	28
1.1.4.3. Tipos histológicos del cáncer de próstata	29
1.1.4.4. Grados histológicos del cáncer de próstata	30
1.1.5. Diagnóstico clínico	34
1.1.5.1. Tacto rectal	34
1.1.5.2. Marcadores tumorales	34
1.1.5.2.1. Concepto	34
1.1.5.2.2. Antígeno prostático específico (PSA).....	35
1.1.5.2.3. Densidad del antígeno prostático específico (DPESA)	37
1.1.5.2.4. Velocidad del antígeno prostático específico (VPSA)	38
1.1.5.2.5. Antígeno prostático libre y cociente	38
1.1.5.2.6. Transcriptasa inversa PCR.....	40
1.1.5.2.7. Otros marcadores	40
1.1.5.3. Técnicas de imagen	41
1.1.5.3.1. Ecografía transrectal	42
1.1.5.3.2. Tomografía axial computarizada	44

1.1.5.3.3. Resonancia magnética nuclear (rmn).....	45
1.1.5.3.4. Gammagrafía ósea	45
1.1.6. Nomogramas	46
1.1.7. Diagnóstico patológico	47
1.1.7.1. Examen de la biopsia de próstata	47
1.1.7.2. Examen de la pieza de prostatectomía	48
1.1.7.2.1. Evaluación macroscópica	48
1.1.7.2.2. Evaluación microscópica.....	49
1.1.7.2.2.1. Tipo histológico del tumor	49
1.1.7.2.2.2. Grado histológico.....	49
1.1.7.2.2.3. Localización y volumen del tumor.....	50
1.1.7.2.2.4. Extensión extraprostática	51
1.1.7.2.2.5. Márgenes quirúrgicos	53
1.1.7.2.2.6. Invasión de vesículas seminales	54
1.1.7.2.2.7. Ganglios linfáticos	55
1.1.8. Clasificaciones clínico-patológicas	56
1.1.8.1. Clasificación TNM 1997	56
1.1.8.2. Clasificación de etapas AJCC	58
1.1.9. Alternativas terapéuticas	58
1.1.9.1. Conducta expectante	58
1.1.9.2. Radioterapia.....	61
1.1.9.2.1. Técnicas de conformación tridimensional	61
1.1.9.2.1.1. Criterios de selección	61
1.1.9.2.1.2. Toxicidad	62
1.1.9.2.1.3. Progresión bioquímica tras radioterapia	63
1.1.9.2.2. Braquiterapia	64
1.1.9.3. Hormonoterapia	67
1.1.9.3.1. Bloqueo androgénico completo	67
1.1.9.3.2. Monoterapia.....	69
1.1.9.3.3. Terapia intermitente	69
1.1.9.3.4. Terapia secuencial	71
1.1.9.3.5. Neoadyuvancia	71
1.1.9.3.6. Efectos secundarios del bloqueo hormonal.....	72
1.1.9.4. Cirugía	73

1.1.9.4.1. Cirugía de ablación hormonal	73
1.1.9.4.2. Cirugía paliativa.....	74
1.1.9.4.3. Cirugía con intención curativa	74
1.1.9.4.3.1. Prostatectomía radical retropúbica	74
1.1.9.4.3.2. Prostatectomía radical perineal.....	75
1.1.9.4.3.3. Prostatectomía laparoscópica	76
1.1.9.4.4. Complicaciones de la prostatectomía radical	77
1.1.9.4.4.1. Incontinencia	77
1.1.9.4.4.2. Disfunción eréctil	77
1.1.9.4.5. Progresión bioquímica tras prostatectomía	78
1.2. Cáncer de próstata clínicamente localizado y localmente avanzado	79
1.2.1. Concepto	79
1.2.1.1. Cáncer de próstata clínicamente localizado	79
1.2.1.2. Cáncer de próstata localmente avanzado	80
1.2.2. Alternativa no quirúrgica	81
1.2.2.1. Conducta expectante	81
1.2.2.2. Radioterapia.....	82
1.2.2.3. Hormonoterapia	85
1.2.3. Cirugía curativa.....	86
1.2.3.1. Prostatectomía radical retropúbica	87
1.2.3.2. Prostatectomía radical perineal.....	90
1.2.3.3. Comparación de abordajes	91
1.2.4. Factores pronósticos	92
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	97
2.1. Justificación	99
2.2. Objetivos	101
3. MATERIAL Y MÉTODOS	103
3.1. Pacientes.....	105
3.1.1. Ámbito.....	105
3.1.2. Serie de pacientes.....	105
3.2. Procedimientos	106
3.2.1. Diagnósticos	106

3.2.2. Terapéuticos	108
3.2.2.1. Técnica quirúrgica	108
3.2.2.1.1. Prostatectomía radical retropúbica	108
3.2.2.1.2. Prostatectomía radical perineal.....	110
3.2.2.2. Indicaciones de la prostatectomía radical.....	112
3.2.2.2.1. Prostatectomía radical perineal.....	113
3.2.2.2.2. Prostatectomía radical retropúbica	113
3.2.3. Evaluación histológica de la pieza.....	114
3.2.4. Seguimiento	115
3.3. Metodología de estudio	116
3.3.1. Definiciones	116
3.3.2. Datos recogidos de la muestra.....	118
3.3.2.1. Datos generales y demográficos	118
3.3.2.2. Datos de la cirugía	119
3.3.2.3. Datos patológicos.....	119
3.3.2.4. Seguimiento	120
3.3.3. Estudio estadístico.....	120
4. RESULTADOS	123
4.1. Evaluación de datos clínicos e histológicos	125
4.1.1. Correlación entre métodos de estadiaje clínico y resultados histológicos	125
4.1.1.1. PSA	125
4.1.1.2. Tacto rectal	129
4.1.1.3. Gleason	131
4.1.1.4. Ecografía transrectal	132
4.1.1.5. PSA < 10 - Ecografía transrectal/ pT	133
4.1.1.6. PSA < 10 - Gleason ≤ 7 - Ecografía transrectal/pT	134
4.1.1.7. PSA < 20 - Gleason ≤ 7 - Ecografía transrectal/pT	134
4.1.1.8. Análisis multivariante.....	135
4.1.2. Correlación entre resultados histológicos	136
4.1.2.1. Estadio patológico y extensión de los márgenes	136
4.1.2.2. Extensión de los márgenes y afectación linfática	137
4.1.2.3. Estadio patológico y afectación linfática	137

4.2. Supervivencia	138
4.2.1. Supervivencia global	138
4.2.2. Supervivencia relacionada con la enfermedad	139
4.3. Progresión	139
4.3.1. Progresión en función de los datos preoperatorios	141
4.3.1.1. Progresión según tacto rectal	141
4.3.1.2. Progresión según PSA preoperatorio	142
4.3.1.3. Progresión según Ecografía transrectal	143
4.3.1.4. Progresión según Puntuación de Gleason en biopsia	144
4.3.1.5. Progresión según estadio clínico	145
4.3.2. Progresión en función de los datos quirúrgicos	146
4.3.2.1. Progresión según abordaje quirúrgico	146
4.3.3. Progresión en función del estudio patológico	147
4.3.3.1. Progresión según estadio patológico pT	147
4.3.3.2. Progresión según estado de los ganglios linfáticos (pN).....	149
4.3.3.3. Progresión según puntuación de Gleason pieza quirúrgica.....	150
4.3.3.4. Progresión según márgenes quirúrgicos.....	151
4.3.3.5. Progresión según extensión de los márgenes	152
4.3.4. Analisis multivariante de la progresión	153
4.4. Progresión en los clínicamente localizados \leq T2	154
4.4.1. Progresión en función de los datos preoperatorios \leq T2.....	154
4.4.1.1. Progresión según PSA preoperatorio \leq T2	154
4.4.1.2. Progresión según Gleason en biopsia \leq T2.....	155
4.4.2. Progresión en función de los datos quirúrgicos \leq T2.....	156
4.4.2.1. Progresión segun abordaje quirúrgico \leq T2	156
4.4.3. Progresión en función del estudio patológico \leq T2	156
4.4.3.1. Progresión según estadio patológico \leq T2.....	157
4.4.3.2. Progresión según estado de ganglios linfáticos \leq T2	158
4.4.3.3. Progresión según Gleason pieza quirúrgica \leq T2.....	159
4.4.3.4. Progresión según márgenes Quirúrgicos \leq T2	160
4.4.3.5. Progresión según extensión de márgenes \leq T2	161
4.5. Progresión en los pT3a	162
4.5.1. Progresión en función de los datos preoperatorios pT3a	162
4.5.1.1. Progresión según PSA preoperatorio pT3a.....	162

4.5.1.2. Progresión según Gleason en biopsia pT3a.....	163
4.5.2. Progresión en función de los datos quirúrgicos pT3a	174
4.5.2.1. Progresión según abordaje quirúrgico pT3a.....	164
4.5.3. Progresión en función del estudio patológico pT3a.....	165
4.5.3.1. Progresión según estado ganglios linfáticos pT3a.....	165
4.5.3.2. Progresión según Gleason pieza quirúrgica pT3a	166
4.5.3.3. Progresión según márgenes quirúrgicos pT3a	167
4.5.3.4. Progresión según extensión margen pT3a	168
4.6. Progresión en los localmente avanzados T3a	169
4.6.1. Progresión en función de los datos preoperatorios T3a	169
4.6.1.1. Progresión según PSA preoperatorio T3a	169
4.6.1.2. Progresión según Gleason en biopsia T3a.....	170
4.6.2. Progresión en función de los datos quirúrgicos T3a	171
4.6.2.1. Progresión según abordaje quirúrgico T3a	171
4.6.3. Progresión en función del Estudio patológico T3a	172
4.6.3.1. Progresión según estadio patológico T3a	172
4.6.3.2. Progresión según estado de los ganglios linfáticos T3a	173
4.6.3.3. Progresión según Gleason pieza quirúrgica T3a.....	174
4.6.3.4. Progresión según márgenes quirúrgicos T3a	175
4.6.3.5. Progresión según extensión de márgenes T3a	176
4.7. Comparación de abordajes	177
4.7.1. Datos perquirúrgicos.....	178
4.7.1.1. Pérdidas sanguíneas según vía de abordaje	178
4.7.1.2. Tasa de transfusión según vía de abordaje.....	179
4.7.2. Resultados oncológicos según vía de abordaje	179
4.7.2.1. Resultados oncológicos \leq T2 según vía de abordaje	180
4.7.2.2. Resultados oncológicos \leq T3a según vía de abordaje.....	181
4.7.3. Resultados funcionales según vía de abordaje	182
4.7.3.1. Recuperación de la continencia según abordaje	182
4.7.3.2. Recuperación de la potencia según abordaje	184
4.7.4. Complicaciones según vía de abordaje.....	185
4.8. Bloqueo hormonal intermitente diferido	185

5. DISCUSIÓN	187
5.1. Opciones terapéuticas en el cáncer de próstata	189
5.2. Determinación del estadio clínico	191
5.2.1. Valor del PSA en el estadiaje clínico	192
5.2.2. Valor de la ecografía en el estadiaje clínico	193
5.2.3. Valor del Gleason en el estadiaje clínico	195
5.2.4. Nomogramas	195
5.3. Supervivencia	196
5.4. Progresión	197
5.4.1. Progresión en los clínicamente localizados (T1- T2).....	200
5.4.2. Progresión según extensión extraprostática (pT3a).....	204
5.4.3. Progresión según márgenes quirúrgicos	207
5.4.4. Progresión en los localmente avanzados (T3a).....	210
5.4.5. Progresión según afectación de las vesículas seminales.....	213
5.4.6. Progresión según invasión de los ganglios linfáticos.....	214
5.5. Comparación de abordajes	215
5.5.1. Comparación de datos quirúrgicos según abordaje	216
5.5.2. Resultados oncológicos según abordaje quirúrgico	218
5.5.3. Resultados funcionales según abordajes	220
5.5.4. Comparación de costes según abordaje.....	222
5.6. Terapia hormonal intermitente diferida	222
6. CONCLUSIONES.....	225
BIBLIOGRAFÍA	231
ABREVIATURAS	261

INTRODUCCIÓN

1

PROSTATECTOMÍA RADICAL RETROPÚBICA O PERINEAL COMO
MONOTERAPIA EN EL CARCINOMA DE PRÓSTATA CLÍNICAMENTE
LOCALIZADO Y LOCALMENTE AVANZADO

1.1. CÁNCER DE PRÓSTATA

La incidencia del carcinoma de próstata, la mayor expectativa de vida, la incertidumbre acerca de la efectividad del tratamiento y el ascenso de la mortalidad convierten a esta enfermedad, en foco de preocupación desde el punto de vista médico y socioeconómico en la sociedad occidental (Whitmore, 1992).

1.1.1. Historia

La prostatectomía radical es una estrategia generalmente aceptada en el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado. La realización de las primeras cuatro prostatectomías radicales fue, publicada por H.H. Young en 1905, y la ruta de abordaje utilizada fue, la perineal (Young, 1905). Terence Millin, en 1945, introdujo el acceso retropúbico en la cirugía prostática y Memmelaar, años más tarde, lo adaptó y modificó para el tratamiento del cáncer de próstata (Millin, 1945) (Memmelaar, 1949). En la década de los sesenta, las principales estrategias en el tratamiento del carcinoma de próstata se desplazaron hacia opciones no quirúrgicas. La cirugía radical prostática, a pesar de los avances, había caído en descrédito, debido fundamentalmente a las altas tasas de incontinencia e impotencia postoperatorias que se habían publicado tanto para el abordaje perineal como para el retropúbico. Los avances en el terreno de la anatomía prostática y de las estructuras circundantes, en los años setenta, minimizó la tasa de morbilidad asociada al abordaje retropúbico. Primero se desarrolló una técnica para conseguir el control de la hemorragia proveniente del complejo venoso dorsal que a su vez facilitó una disección más precisa de la próstata, sobre todo del ápex (Reiner, 1979). Posteriormente los avances en el conocimiento del plexo pelviano y de las ramas que inervan los cuerpos cavernosos permitieron reconocer y preservar las bandeletas neurovasculares lo que posibilitó la conservación de la

potencia sexual (Walsh, 1982). Con este nuevo abordaje quirúrgico denominado anatómico, resurgió el interés por el tratamiento quirúrgico.

Weldon y Tavel en 1988 adaptaron al abordaje perineal, la técnica descrita por Walsh para preservar las bandeletas neurovasculares en la prostatectomía radical retropúbica (Weldon, 1988). La necesidad de realizar una doble incisión para realizar la preceptiva linfadenectomía de estadiaje se utilizó como argumento en contra de la expansión de la prostatectomía radical perineal. El desarrollo de la Linfadenectomía Pelviana Laparoscópica (LPL) que evita la necesidad de realizar una segunda incisión, solucionó este problema y contribuyó a su expansión (Schuessler, 1991). El siguiente reto consistió en identificar que grupo de pacientes con CaP clínicamente localizado tenían un riesgo tan bajo de metástasis ganglionares regionales (N+) que justificase el evitar la linfadenectomía. Se seleccionaron aquellos que cumpliendo una serie de criterios pronósticos tuvieran una probabilidad de N+ igual o menor a la tasa de falsos negativos que tiene el estudio mediante corte frío de las muestras peroperatorias de las cadenas ganglionares. Después del análisis de las probabilidades de aparición de metástasis linfáticas en los pacientes sometidos a una prostatectomía radical se establecieron los siguientes criterios: pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, PSA preoperatorio ≤ 10 ng/ml y puntuación de Gleason ≤ 7 en la biopsia (Harris, 1994) (Isorna, 1993, 1994, 1995) (Parra, 1996).

Recientemente la prostatectomía radical laparoscópica descrita por Schuessler, Kavoussi y Clayman en 1992 se ha incorporado como una nueva alternativa quirúrgica en el tratamiento del carcinoma de próstata (Guillonau, 2001). Sin embargo, la cirugía laparoscópica no es un punto y final, sino más bien una fase de transición entre el método radical “a cielo abierto” y las formas que surgen de procedimientos no invasores guiados por imagen. Estamos posiblemente abandonando la era dorada de la cirugía y estamos entrando rápidamente en la era de la informática con ordenadores, micromáquinas, manipuladores remotos, visualización tridimensional y realidad virtual (Satava, 1998).

1.1.2. Epidemiología

1.1.2.1. Incidencia y prevalencia

El adenocarcinoma de próstata se ha convertido en la década de los 90 en el cáncer más frecuente y en la segunda causa de muerte, tras el cáncer de pulmón, en los varones norteamericanos (Boring, 1991). En 2002, según datos aportados por la American Cancer Society (ACS) se diagnosticarán 189 100 nuevos casos y 30 200 morirán por dicha enfermedad. Estas cifras representan el 30% de todos

los cánceres diagnosticados en hombres y el 11% de todas las muertes por cáncer dependiente en varones (Jemal, 2002).

En Europa, la incidencia del cáncer de próstata tiende a ser menor que en los Estados Unidos. De acuerdo con el Consejo Internacional de Salud prostática, aproximadamente 89 000 nuevos casos son diagnosticados cada año en los cinco mayores países Europeos donde el cáncer de próstata representa el 13% de la incidencia de todos los procesos neoplásicos del varón. En Francia, República Federal de Alemania, Italia y España la incidencia según edad del cáncer de próstata ha sido calculada en entre 20 y 32/100 000 habitantes en el año 1992 (Dijkman, 1996).

En los afroamericanos de los EEUU la incidencia y la tasa de mortalidad asociada con el cáncer de próstata es mayor que la documentada en otros grupos raciales: caucásicos, asiáticos y nativos americanos (Ries, 1997) (Moul, 1999) (Fowler, 2000).

La incidencia del cáncer de próstata en EEUU, en el período 1986 a 1993, creció un 108%. Se ha relacionado este incremento con la introducción del antígeno prostático específico (PSA) en los estudios de detección del cáncer de próstata (Ries, 2000). La incidencia decreció en el período 1992 a 1995, con una tasa estimada de crecimiento del 4,2% en 1995 y desde entonces ha permanecido relativamente estable (Stanford, 1999).

Aproximadamente la mitad de los casos de cáncer de próstata constatados en la Encuesta Nacional de Cáncer Prostático en EEUU en 1980 eran clínicamente avanzados al establecer el diagnóstico. Se encontraron metástasis en un 25-30% de estos pacientes cuya tasa promedio de supervivencia a pesar del tratamiento fue inferior a los 36 meses. Incluso se encontró que una tercera parte de los casos de cáncer de próstata aparentemente localizados clínicamente tenían metástasis en los ganglios linfáticos. La tasa de muerte por cáncer de próstata en este grupo fue del 25% a los cinco años y del 57% a los diez años (M^l Liss Ann Hudson, 1996). La incidencia del cáncer de próstata clínicamente localizado ha aumentado significativamente, y en la actualidad la mayoría de los hombres con cáncer de próstata se diagnostican en estadio local o regional (80%) (Jemal, 2002).

La tasa de mortalidad por cáncer de próstata en el período 1994-1997 ha disminuido en un 4,4%. En EEUU, en este mismo período de tiempo, se constató la reducción del 4,5% en la población blanca frente al 2,3 de los afroamericanos. Aunque no están disponibles todavía los resultados de un ensayo clínico aleatorio (PLCO), los datos de los que se dispone en 2001 potencian la hipótesis, ya expresada en 1997, del beneficio de la introducción del antígeno prostático específico en los estudios de detección de esta enfermedad y en la reducción de la mortalidad en el cáncer de próstata (Stanford, 1999) (Smith, 2001). La supervivencia a cinco años es casi del 100% cuando la enfermedad se diagnostica en un estadio local o regional, datos que se reducen a un 32,6% cuando existe enfermedad diseminada

en el momento del diagnóstico. La supervivencia se ve también fuertemente influenciada por la diferenciación celular, de tal forma que es casi del 100% en los tumores bien diferenciados frente al 73% de los pobremente diferenciados. En conjunto, los resultados son más pobres en los hombres de menos de 50 años y en afroamericanos (Stanford, 1999) (Ries, 2000) (Smith, 2001).

1.1.2.2. Factores de riesgo

Se han definido principalmente tres factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de próstata: la edad avanzada, la raza (con un riesgo superior de los afroamericanos) y la historia familiar de cáncer de próstata (Platz, 2000).

En el carcinoma de próstata la incidencia y la prevalencia aumentan con la edad, a diferencia de lo que ocurre en la mayoría de las neoplasias que tienen un pico de incidencia en un rango de edad determinado. El 95% de los tumores prostáticos se diagnostican en hombres de 45 a 89 años, con una edad media de 72 años (Whitmore, 1992). Los exámenes de autopsia revelan signos histológicos de cáncer de próstata en más del 30% de los hombres que mueren en la quinta década de la vida; esta cifra supera el 60% en los que lo hacen en la octava década (Baron, 1941) (Franks, 1954) (McNeal, 1969). La incidencia de cáncer de próstata, órgano no confinado, aumenta con la edad con un ratio 82/100 000 entre los 50 y 54 años, que se incrementa a los 1326/100 000 a los 70 -74 años (Ries, 1997).

En las investigaciones epidemiológicas del cáncer a menudo es difícil separar los factores raciales de otras influencias. La cultura, la dieta y el medio ambiente varían entre grupos étnicos y raciales de un mismo país. Existen diferencias en la incidencia del cáncer de próstata en todo el mundo y entre grupos étnicos en un mismo país. La prevalencia del carcinoma clínicamente oculto o latente, descubierto en autopsia, es similar en todos los países y razas (Whitmore, 1992). Sin embargo otros estudios sugieren que incluso el carcinoma de próstata latente es más prevalente entre la población afroamericana (Breslow, 1977). En EEUU la tasa de incidencia de cáncer de próstata en los afroamericanos duplica a la de los blancos (Moul, 1999). Así mismo la mortalidad global y las metástasis son más frecuentes en el momento del diagnóstico en los afroamericanos (Ries, 1997) (Fowler, 2000). No se sabe si esto se vincula con el proceso patológico en sí o solo refleja variaciones en la atención sanitaria (Vijayakumar, 1996). Algunas diferencias podrían ser artificiales y derivar de carencias en la recogida de datos.

Muchos trabajos relacionan del riesgo de padecer un cáncer de próstata con el padecimiento de esta enfermedad en familiares directos (padres, hermanos) (Dijkman, 1996). Meikle y Stanish encontraron que los hermanos de pacientes con cáncer de próstata diagnosticados antes de los 62 años tenían un riesgo relativo cuatro veces superior de desarrollar cáncer de próstata en el estado de Utah (Meikle, 1987).

Cerhan y cols han comunicado que el riesgo de padecer un cáncer de próstata, en los varones con historia de esta enfermedad: en padres o hermanos, se incrementa en un 220%. La historia familiar de cáncer de mama u ovario incrementa el riesgo de cáncer de próstata en un 70%. El riesgo se incrementa en el 100% si el cáncer de ovario o mama afecta a la madre y en un 30% si lo padecen las hermanas. Si coexisten antecedentes de cáncer de próstata, ovario o mama, el riesgo se incrementa en un 480% (Cerhan, 1999). Sin embargo otros estudios sugieren que no existe relación entre la historia familiar de cáncer de mama y el cáncer de próstata (Kalish, 2000).

En las familias con cáncer de próstata hereditario, la susceptibilidad al cáncer de próstata se hereda con un rasgo mendeliano dominante y es causa del 5-10% de todos los casos de cáncer de próstata y hasta del 30-40% de la enfermedad de comienzo temprano. Como consecuencia, los hombres con una historia familiar de cáncer de próstata tienen un riesgo superior de desarrollar la enfermedad. La susceptibilidad puede ser transferida por varios genes diferentes (Walsh, 1998). La característica clínica más significativa del cáncer de próstata hereditario es la edad de comienzo: su inicio se produce seis o siete años antes que en los pacientes con cáncer esporádico (Bratt, 2001).

Los resultados de la mayoría de los estudios sugieren, que los hombres que ingieren mucha grasa en su dieta, tienen mayor probabilidad de desarrollar cáncer de la próstata. También se ha descrito un incremento en la incidencia de cáncer de próstata en los hombres que toman dietas ricas en calcio o productos lácteos (Clinton, 1998). Los *licopenos*, que se encuentran en niveles especialmente altos en algunas frutas y vegetales (tales como los tomates cocidos o crudos y la sandía) parecen disminuir también el riesgo de cáncer de la próstata (Gann, 1999) (Hadley, 2002), tal como lo hace el *selenio* y la vitamina E (Chan, 1999). Otras investigaciones sugieren también que una dieta con alto contenido de calcio y bajo de *fructosa* (azúcar de las frutas) aumenta el riesgo de cáncer de la próstata (Giovannucci, 1998).

Los flavanoides y especialmente el genistein, se piensa que es particularmente eficaz en la prevención del cáncer de próstata (Kobayashi 2002). Andrógenos, vitamina D e insulin-like growth factor1 (IGF-1) se han estudiado recientemente, y se les relaciona con el cáncer de próstata; estos factores hormonales pueden recibir influencia de otros factores externos como la dieta y factores genéticos (Debes, 2002) (Kristal, 2002) (Shi, 2001). Otros estudios han mostrado una relación inconstante y muchas veces poco convincente con factores ligados a estilo de vida: hábito corporal, actividad física, actividad sexual, antecedente de vasectomía, tabaco y consumo de alcohol (Clinton 1998). Estudios genéticos se han desarrollado en los últimos años que vinculan el cáncer de próstata a factores genéticos como la tasa de andrógenos circulantes, el gen 5 alfa reductasa tipo 2, el gen AR, el gen receptor de la vitamina D y la insulin-like growth factor 1 (IGF-1) (Platz E., 2000).

1.1.3. Historia natural

La historia natural del cáncer del cáncer prostático se define por las manifestaciones clínicas y patológicas de la neoplasia desde su aparición hasta la muerte del huésped no tratado. La historia natural debe de ser una consecuencia de la interacción con el huésped. La edad, la raza, el medio interno (factores hormonales) y el medio externo (dieta) podrían tener influencias en la génesis y la progresión tumorales, pero las pruebas al respecto son circunstanciales y los mecanismos oscuros (Whitmore, 1992).

En los tumores malignos, en general, se presupone una evolución fatal inevitable en los casos de enfermedad no tratada. Por el contrario en el cáncer de próstata con frecuencia se presume que la enfermedad localizada en la mayor parte de los casos no afectara de forma importante a la calidad y duración de la vida. En consecuencia, la predicción se centra en identificar el cáncer clínicamente localizado con escasas probabilidades de progresar hacia una enfermedad diseminada (Catalona, 1994).

Esta percepción de evoluciones diferentes, en el cáncer de próstata, deriva del hallazgo característico de una prevalencia elevada en cáncer de próstata no diagnosticado en hombres mayores de 50 años de edad, en estudios de autopsias o en el contexto de otras intervenciones quirúrgicas (Franks, 1954) (McNeal, 1969). El carcinoma incidental prostático se detecta en el 10-16% de los pacientes a los que se realiza una resección transuretral de próstata y existe una correlación directa entre el índice de detección y la cantidad de tejido examinado en la pieza quirúrgica (Sheldon, 1980). El cáncer de próstata se detecta hasta en un 60% de las próstatas completamente estudiadas tras exéresis mediante cistoprostatectomía en carcinoma vesical invasivo de células transicionales. Kabalin y cols encontraron cáncer de próstata en 25 de 66 (38%) piezas de cistoprostatectomía, siendo multifocal el 40% de adenocarcinomas (Kabalin, 1989). Por lo tanto, en la próstata existe una dicotomía única entre la magnitud de reservorio de cáncer en la población y el índice de aparición de enfermedad clínicamente agresiva.

Partiendo de un índice de prevalencia global del 30% se ha calculado que sólo en un 1,05% del reservorio poblacional total de cáncer de próstata se llegara al diagnóstico clínico en el curso de un año y que la tasa de mortalidad anual equivale solamente al 0,31% (Scardino, 1989). El espectro de la enfermedad incluye una forma aparente, relativamente agresiva, que a menudo se extiende más allá de los límites del órgano en el momento del diagnóstico, así como una forma latente, no sospechada clínicamente que puede ser un hallazgo incidental al realizar cirugía por BPH, cáncer vesical o en el transcurso de una autopsia.

Carter (1990) comparó la prevalencia específica para la edad del cáncer de próstata descubierto en la autopsia con la prevalencia del cáncer de próstata clínico en Japón y EE.UU. La pendiente de las curvas de prevalencia logarítmica

versus edad para el cáncer de próstata descubierto en la autopsia, y el cáncer de próstata clínico en ambos países fueron interpretadas en términos de conceptos biológicos de progresión tumoral y carcinogénesis en múltiples pasos. El análisis matemático sugirió que eran necesarios varios pasos biológicos (presuntamente fenómenos de mutación) tanto para la primera fase (iniciación del cáncer histológico) como para la segunda (progresión del cáncer histológico hasta el cáncer clínico). Se llegó a la conclusión de que para cada fase, la cantidad de pasos biológicos (mutaciones) era la misma en ambos países. Para la primera fase (iniciación) la probabilidad de que estos pasos se produjeran eran semejantes en los EE.UU. y Japón. En cambio para la segunda fase, es decir el paso a enfermedad clínica, la posibilidad de que tuvieran lugar los pasos de progresión era mucho menor entre los japoneses (Stamey, 1994).

La heterogeneidad de la población celular de este tumor, la diferente capacidad metastásica de sus células y la diferente respuesta al tratamiento de esta neoplasia modifican también su curso evolutivo. La diseminación hematogena en el cáncer de próstata se diferencia con respecto a la de otros tumores en que esta neoplasia elige el circuito del sistema venoso vertebral para su propagación.

Al igual que cualquier neoplasia, el cáncer de próstata puede diseminarse por extensión local, invasión linfática o por vía hematogena, aunque la fisiopatología del proceso metastásico en cascada fácilmente demostrable en otros tumores puede verse alterada en esta neoplasia por la especificidad y selectividad orgánica de sus células.

1.1.4. Histología

1.1.4.1. Anatomía de la próstata

La anatomía e histología de la próstata fue magníficamente descrita por Gil Vernet (Gil Vernet, 1953), aunque resurge su interés y se desarrolla con los estudios de McNeal (McNeal, 1968). Este modelo es el que más predicamento tiene en la actualidad por su buena correlación ecográfica y patofisiológica.

La glándula prostática está situada en la pelvis, entre el cuello de la vejiga y el diafragma urogenital. Queda por detrás de la sínfisis del pubis y por delante del recto. La glándula prostática en el adulto joven pesa aproximadamente 20 g y mide 4 cm. de diámetro transversal en la base, 3 cm. de diámetro vertical y alrededor de 2 cm. en el eje anteroposterior. Aún cuando tradicionalmente se acepta que el peso de la glándula permanece estable entre los 20 y 50 años, recientes estudios clínicos y en autopsia sugieren un incremento escalonado del peso de la glándula en cada una de las décadas de la vida (Rhodes, 1999).

La glándula prostática se define clásicamente como un cono invertido, en continuidad con el cuello de la vejiga, con la base en la zona de fijación con las vesículas seminales, y el ápex en el diafragma urogenital. Es un cuerpo firme, principalmente glandular y parcialmente fibromuscular que rodea la primera parte de la uretra.

Esta glándula está cubierta por dos fascias distintas: la de Denonvilliers, que partiendo de las fascias perineales y formando parte del complejo recto-uretral se extiende cranealmente, acostándose sobre la próstata hasta cubrir la cara posterior de las vesículas seminales, separando de esta forma la cara anterior del recto de la cara posterior prostática y creando un espacio virtual que solamente es real a nivel del espacio trapezoidal.

La fascia de Denonvilliers es más densa en su parte posterior, recubriendo a las vesículas seminales y adelgazándose progresivamente en dirección caudal, lateralmente se une a la fascia rectal y forma la cara inferior de las bandeletas neurovasculares posterolaterales.

La fascia lateral prostática corresponde a la hoja visceral de la fascia endopélvica, que partiendo de ella cubre la cara lateral de la próstata hasta unirse sin solución de continuidad con la verdadera cápsula prostática en el ámbito de la zona anterolateral fibromuscular. En dirección rectal, la fascia se separa de la próstata para transcurrir adyacente al elevador del ano hasta rodear posteriormente al recto, emitiendo previamente una hojilla interna en íntima relación con la cápsula propia de la próstata, uniéndose, finalmente, a la fascia de Denonvilliers y creando así un espacio entre ambas hojillas por donde transcurren los ejes neurovasculares, con lo que queda constituida la bandeleta neurovascular.

Fig. 1. Anatomía de la próstata



Modelo anatómico

Desde principio del siglo XX se han propuestos varios modelos anatómicos de la próstata (Lowsley, 1912) (Frank, 1954) (McNeal, 1968).

En 1912, Lowsley propuso un modelo de la glándula prostática constituido por cinco lóbulos (anterior, posterior, mediano y dos laterales), que a su vez se originaban en cinco grupos separados de elementos embrionarios glandulares que más tarde se fusionaban. Este autor, afirmó que el adenocarcinoma se originaba selectivamente en el lóbulo posterior, una región que definió con precisión en sus estudios acerca de los patrones de agregación de los esbozos ductales en el desarrollo embrionario de la próstata (Lowsley, 1912).

En 1954, Frank sugirió que la próstata estaba formada por grupos de glándulas organizadas concéntricamente. La “glándula interna” estaba compuesta por las glándulas submucosas, las glándulas mucosas que son más pequeñas y que derivaban del seno urogenital endodérmico, y algunas estructuras mesonéfricas y paramesonéfricas. Esta región se relacionó con el desarrollo de la hiperplasia prostática benigna. La “glándula externa” derivaba del seno urogenital endodérmico, existía una correlación con los lóbulos laterales y posteriores descritos en el modelo de Lowsley y en ella surgían la mayoría de los carcinomas (Frank, 1954).

McNeal, después de realizar estudios anatómicos e histológicos detallados de la próstata adulta definió el concepto de anatomía topográfica zonal (McNeal, 1968). El modelo anatómico de McNeal considera a la uretra como el punto de referencia para la descripción de toda la anatomía topográfica zonal de la próstata (McNeal, 1998). En la uretra prostática existe una angulación de 35 grados inmediatamente proximal al verumontanum, que la divide en dos segmentos, próximal y distal.

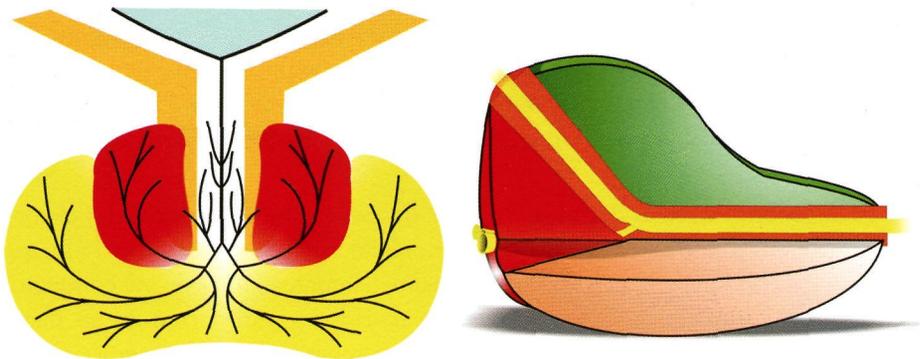
El **segmento uretral distal** se extiende desde el verumontanum hasta el ápex prostático, en donde se encuentra en continuidad con el esfínter uretral externo y recibe los conductos eyaculadores y aproximadamente el 95% de los conductos de la glándula prostática. Los conductos eyaculadores transcurren en un plano paralelo a la uretra distal y se dirigen próximalmente desde el verumontanum hasta la base de la próstata.

La **zona periférica** incluye aproximadamente el 70% de la porción glandular de la próstata normal. Comprende la superficie lateral, dorsal y apical de la próstata, extendiéndose centralmente de forma variable, en donde mantiene relación de continuidad con el estroma fibromuscular anterior. Sus conductos salen desde los recesos posterolaterales de la uretra y se extienden principalmente en dirección lateral desde la base del verumontanum al ápex de la próstata. Sus glándulas son de tamaño relativamente uniforme, más pequeñas que las de la zona central. A este nivel se desarrollan el 60-80% de los tumores malignos de próstata que por

su localización próxima al ápex, son más accesible al diagnóstico por tacto rectal. Sin embargo, solo los tumores relativamente voluminosos localizados en las “alas” anterolaterales de la zona periférica al igual que ocurre con los que se sitúan en la zona de transición serán palpables.

La **zona central** representa un 25% de la porción glandular de la próstata. Forma una estructura piramidal o cónica en la base de la próstata. Los conductos se originan por encima de la convexidad del verumontanum en la vecindad de los orificios de los conductos eyaculadores; estos conductos se ramifican en dirección proximal y dan origen a una cuña de tejido glandular, cuya base coincide con casi toda la base prostática. Las células de esta zona son únicas desde el punto de vista biológico, dado que secretan pepsinogeno II y activador del plasminogeno tisular sustancias que no se encuentran en ninguna otra parte de la próstata. Un 8-10% de los cánceres prostáticos se originan en esta zona. La ausencia de cápsula prostática en el punto donde penetran los conductos eyaculadores, hace que estas neoplasias tengan más facilidad de extenderse fuera de la cápsula prostática, habiéndose desarrollado el concepto de espacio invaginado.

Fig. 2 y 3. Modelo anatómico de McNeal. Zona periférica (P), zona central (C) y zona de transición (T)



El **segmento proximal de la uretra prostática** se visualiza bien en el plano de oblicuo coronal, en el corte que se realiza a lo largo del plano axial desde la base del verumontanum hasta el cuello de la vejiga. Se han identificado, en este segmento, dos subregiones: la zona de transición y glándulas periuretrales.

El segmento uretral proximal se encuentra completamente recubierto por el esfínter preprostático, un manguito o vaina continua de fibras lisas que impiden el paso de los conductos principales. La pared posterior de todo el segmento

proximal de la uretra prostática muestra una angulación brusca anterior de aproximadamente 35 grados en relación con la uretra por debajo de la base del verumontanum. El segmento uretral proximal contiene el 5% del tejido glandular prostático y está representado casi exclusivamente por la **zona de transición**. En el adulto joven la zona de transición está representada por dos pequeños lóbulos de tejido glandular, cuyos conductos abandonan la uretra inmediatamente por debajo del borde distal del esfínter preprostático, y se ramifican en dirección proximal a lo largo de su parte externa hacia la vejiga. Estos conductos son laterales con respecto al esfínter y se extienden en dirección ventral en grado variable. En la zona de transición y periuretral sólo se origina algún cáncer siendo un lugar en el que predominan los nódulos de hiperplasia benigna de próstata.

El tejido no glandular está representado por el **esfínter preprostático, el esfínter estriado, el estroma fibromuscular anterior y la cápsula prostática**.

La cara anterior de la próstata está formada por el estroma anterior fibromuscular, que es un delantal que se extiende desde el cuello vesical, descendiendo por la cara anterior hasta unirse a la uretra a nivel del ápex. Sus límites laterales se unen a la cápsula prostática, cubriendo así los márgenes anteriores de la zona transicional de la glándula.

La próstata está constituida esencialmente por un componente glandular inmerso en un rico estroma fibromuscular, adherido firmemente a la cápsula. La cápsula prostática es una estructura que genera cierta controversia entre los patólogos. Jewet describe la próstata “rodeada por una cápsula laminar de tejido conectivo denso cuya superficie interna es indistinguible del estroma y se confunde con él” (Jewet, 1972). El término “cápsula” podría no ser el ideal porque en realidad es una banda fibromuscular, ubicada entre las unidades glandulares y el tejido laxo periprostático. Es incompleta porque está ausente en el vértice y la cara anterior, y es inseparable de la próstata. En consecuencia, la próstata está envuelta por una falsa cápsula que corresponde a los tejidos periprostáticos derivados de la fascia pélvica, estando constituidos por tejido muscular liso, músculo estriado, tejido conectivo laxo y el tejido fibroadiposo que está presente, en mayor medida, en el ámbito de la bandeleta neurovascular. Posteriormente, la fascia de Denonvilliers está constituida por una estructura fibroconectiva avascular.

En el ápex, la cápsula propia no está claramente definida como en la parte posterior de la glándula, en su lugar aparecen fibras de músculo liso, de músculo estriado y de tejido conectivo, los cuales se unen al suelo pélvico. Además las glándulas no tienen una delimitación tan precisa con la cápsula, sino que son escasas y diseminadas, encontrándose dentro del tejido fibromuscular, por lo que la relación glándulo-capsular queda escasamente definida, desapareciendo así los puntos de referencia exteriores o interiores que teníamos en el resto de la glándula. En el cuello vesical, la cápsula fibromuscular es más densa, mezclándose imperceptiblemente

con la musculatura vesical y con el estroma de las vesículas seminales, sobre todo en el ámbito de los conductos eyaculadores. Los elementos glandulares a este nivel son escasos y rodeados por espesos haces fibromusculares, por lo que a este nivel también desaparecen los puntos de referencia histológica, dificultando la evaluación de la extensión tumoral con relación a la cápsula prostática.

1.1.4.2. Precursores del cáncer de próstata

La neoplasia intraepitelial prostática (PIN) y la hiperplasia adenomatosa atípica de la próstata (AAH) se consideran precursores del cáncer de próstata (Sakr 2001). La historia natural y la evolución de estos supuestos precursores permanecen confusas todavía, aunque se ha logrado un progreso significativo durante la última década (Bostwick, 2000).

En 1987 Bostwick y Brawer introdujeron el término Neoplasia Intraepitelial Prostática (PIN) para caracterizar una serie de alteraciones citológicas y arquitectónicas del epitelio de recubrimiento de los conductos prostáticos y propusieron en función del grado de severidad de las anomalías estructurales y citológicas del epitelio un sistema de clasificación de tres grados (Bostwick, 1987). Dos años después, se modificó esta clasificación, quedando definitivamente dos categorías: PIN de bajo grado (anteriormente PIN 1) y PIN de alto grado (anteriormente PIN 2 y 3). En el PIN de alto grado se han descrito, a su vez, cuatro patrones arquitectónicos diferentes: “en cepillo”, micropapilar, cribiforme y plano. El más común de ellos es el patrón en cepillo que aparece en el 97% de los casos, aunque no es infrecuente la presencia de patrones múltiples (Bostwick, 1993) (Foster, 1999) (Bostwick, 2000).

La neoplasia intraepitelial prostática (PIN) se considera un precursor del adenocarcinoma originado en los conductos y acinis, en particular en la zona periférica de la glándula prostática. Se ha demostrado que la PIN de alto grado tiene signos morfológicos, inmunohistoquímicos, moleculares, morfométricos y genéticos similares al cáncer de próstata (Montironi, 1997) (Bostwick, 2000). La progresión desde la neoplasia intraepitelial de alto grado al cáncer invasivo precoz se caracteriza por la progresiva interrupción de la capa basal, anormalidades en los marcadores de la diferenciación secretora, crecientes alteraciones nucleares y nucleolares, marcada proliferación celular, variación en el contenido de DNA e inestabilidad genética (Bostwick, 1996).

Los estudios inmunohistoquímicos revelan que la expresión de PSA en la neoplasia intraepitelial prostática es menor del observado en el epitelio benigno y cáncer. La neoplasia intraepitelial prostática es una anormalidad dentro de los conductos preexistentes y acinis, y los productos secretores citoplasmáticos como PSA drenarían en los conductos, en vez de atravesar el estroma y pasar a los vasos

sanguíneos. La relación entre la neoplasia intraepitelial prostática y la concentración sérica de PSA permanece confusa (Bostwick, 1997).

La neoplasia intraepitelial prostática (PIN) tiene un alto valor predictivo como marcador del adenocarcinoma, y su identificación en las biopsias de próstata obliga a un estricto seguimiento de estos pacientes por su asociación con el cáncer próstata. La mayoría de los estudios sugieren que la neoplasia intraepitelial prostática, si no se trata, progresará hacia carcinoma (Bostwick, 1997). En estudios de autopsia se encontró la asociación de la PIN con el cáncer de próstata en el 63%-94% de los varones y con hiperplasia benigna de próstata en el 25-43%. La prevalencia es superior en los afroamericanos y aparece más precozmente (Sakr, 2001).

No existe consenso respecto al papel de las técnicas de diagnóstico clínico (tacto rectal, PSA, ecografía transrectal) en el seguimiento de los pacientes con PIN de alto grado. Los protocolos para mejorar el valor predictivo de estas y reconocer a los pacientes que tienen un cáncer de próstata, tampoco están claramente diseñados. Varios autores recomiendan repetir la biopsia de próstata en 6 meses (Epstein, 2001).

La deprivación androgénica ocasiona la regresión de la neoplasia intraepitelial (PIN) de alto grado, con una disminución en prevalencia y extensión. Esta disminución se acompaña de hiperplasia epitelial, aclaramiento citoplasmático y prominente atrofia acinar, con una disminución en la relación entre acinis y estroma. Estos hallazgos indican que el epitelio displásico es hormonodependiente. Las células epiteliales displásicas tratadas se separan de la capa de células basales y se desprenden al interior de la luz del acini. Este hallazgo puede ser valioso para ensayos de quimioprevención en pacientes con PIN (Bostwick, 2000).

Tras la Radioterapia, la PIN conserva características distintivas de la PIN no tratada y es infrecuentemente pero rápidamente reconocida en piezas de biopsia y prostatectomías. La capa de células basales suele estar presente, pero fragmentada. Los patrones más frecuentes de la PIN tras el tratamiento, en penacho y micropapilar, son similares a los publicados en próstatas no tratadas. La prevalencia y extensión de la PIN disminuyen tras la radioterapia. (Bostwick, 1999).

La hiperplasia adenomatosa atípica (AAH) ha sido considerada como un precursor del adenocarcinoma prostático en la zona de transición. Sin embargo, el significado clínico y biológico de la AAH es incierto (Grignon, 1997).

1.1.4.3. Tipos histológicos del cáncer de próstata

Más del 95% de los carcinomas de próstata son adenocarcinomas acinares, aunque en los últimos años se han identificado nuevas variantes histopatológicas. Elegimos la última clasificación histológica propuesta por el Instituto de Patología de la Fuerzas Armadas (AFIP) (Young, 2000)

Tabla 1. Tipos histológicos del cáncer de próstata

<p>1. Adenocarcinoma convencional</p> <p>2. Variantes especiales de adenocarcinomas y otros carcinomas</p> <p>Adenocarcinoma de ductus prostáticos</p> <p>Adenocarcinoma mucinoso (coloide)</p> <p>Carcinoma en anillo de sello</p> <p>Carcinoma adenoescamoso y escamoso</p> <p>Carcinoma quístico adenoide y basaloide</p> <p>Carcinoma de células transicionales</p> <p>Carcinoma de células pequeñas</p> <p>Carcinoma sarcomatoide</p> <p>Carcinoma linfoepitelial-like</p> <p>Carcinoma indiferenciado</p> <p>3. Tumores secundarios</p> <p>Carcinoma de células transicionales</p> <p>Otros tumores extensión desde vísceras adyacentes</p> <p>Metástasis sólidas de tumores de origen distante</p> <p style="text-align: center;">Atlas of tumor pathology. Armed Forces Institute of Pathology, 2000</p>

1.1.4.4. Grados histológicos del cáncer de próstata

El mayor reto al que se enfrentan los patólogos actuales es la identificación con precisión de patrones celulares que puedan predecir el comportamiento individual de cada paciente con tumor. A pesar del aumento de la prevalencia del cáncer de próstata, se han realizado pequeños avances en identificar parámetros que nos permitan determinar con precisión la actividad biológica del cáncer de próstata (Foster, 1999).

La diversidad histológica expresada por el adenocarcinoma de próstata depende principalmente de su gran variedad de patrones arquitectónicos. Estos patrones abarcan una escala de desdiferenciación progresiva, y la dificultad consiste en agrupar estos patrones en una cantidad manejable de categorías sobre la base de criterios objetivos.

Esta diversidad arquitectónica crea dificultades para establecer la gradación tumoral, dado que a menudo se encuentran múltiples patrones arquitectónicos distintos en diferentes áreas del mismo tumor, sobre todo en carcinomas mayores

a 1 cm³. Se han ideado múltiples sistemas de gradación arquitectónica distintos (Broders, 1926) (Utz y Farow, 1969) (Gaeta, 1981) (Brawn, 1982) (Deshmurkh, 1998).

En 1926, Broders describió un sistema de clasificación histológica correlacionando el aspecto microscópico con la malignidad biológica del tumor. Su clasificación incluía cuatro grados (Broders, 1926). El sistema de gradación de Mostofi (1976) utiliza como elementos para establecer su gradación la atípia nuclear, el patrón glandular y la relación de las glándulas con el estroma (Mostofi, 1976). El sistema de gradación de Gaeta (1981) también considera tanto el patrón glandular como la atípia nuclear. Los tumores son agrupados en cuatro grados (Gaeta, 1981). La clínica Mayo, mediante su sistema de gradación toma en consideración la estructura acinar, la estructura celular, las características nucleares, la presencia de nucleolos, las características citoplasmáticas, la actividad mitótica y el grado de invasividad (Utz y Farow, 1969). El sistema de gradación del Hospital M. D. Anderson (1982) se basa sobre el porcentaje del tumor que produce glándulas (Brawn, 1982).

Los métodos de gradación en el cáncer de próstata se aplican solo a los adenocarcinomas, en el resto de los tumores se utilizan otros criterios independientes.

Sistema de gradación de Gleason

El sistema de Gleason es la única aproximación para establecer la gradación del carcinoma de próstata realizado prospectivamente, caso-control, en un estudio totalmente randomizado desarrollado por el Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG), que analizó el aspecto histomorfológico de más de 4000 muestras en 20 hospitales de la administración Veterans entre los años 1960 y 1975 (Deshmurkh, 1998).

Los criterios para la asignación del grado de Gleason están claramente definidos y son relativamente reproducibles. Este sistema está basado puramente en criterios arquitectónicos.

Se categorizaron los patrones histológicos de acuerdo a la diferenciación glandular y los modelos de crecimiento de los tumores dentro del estroma prostático. Se definieron varios patrones glandulares desde “bien diferenciado” (grado 1) a “anaplásico” (grado 5). En el sistema de Gleason, la diversidad de patrones histológicos se maneja asignando un grado “primario” al patrón dominante y un grado “secundario” al patrón correspondiente al área que le sigue en magnitud. Los grados primarios y secundarios, con una cantidad similar en los tumores con un patrón puro, se suman para obtener una puntuación definitiva. Dado que existen cinco grados, la puntuación comprende nueve intervalos entre dos y diez (Deshmurkh, 1998).

Grado 1 (muy bien diferenciado)

La arquitectura de la glándula prostática está poco distorsionada. Las glándulas neoplásicas son pequeñas, redondeadas, únicas, separadas, uniformes en forma y diámetro y perfectamente alineadas con escaso estroma fibromuscular. Salvo por la ausencia de células basales, el patrón es semejante al de las glándulas benignas. Puesto que algunas formas benignas o en el caso de la hiperplasia atípica, también cumplen estos criterios, el requerimiento final para definir el grado 1 es la presencia de por lo menos algunas células (>1%) que contengan nucleolos alargados bien definidos, cada uno con un diámetro > 1mm. En el grado 1, el citoplasma de las células tumorales aparece claro en las tinciones con hematoxilina y eosina, dado que este contiene abundantes eosinófilos (patrón 1 y 2).

Grado 2 (bien diferenciado)

Las características del grado 2 de Gleason son: separación moderada de las glándulas tumorales con el estroma y una mayor diferencia en el tamaño y morfología de las glándulas respecto a los criterios del grado 1, aunque no tanto como las que se observan en el grado 3. El tumor permanece circunscrito, aunque la separación de las glándulas neoplásicas es evidente en la periferia del tumor y hace pensar en la existencia de alguna restricción para propagarse dentro del estroma prostático. La separación de las glándulas tumorales es menor al del diámetro de una glándula, aunque alguna variación aleatoria puede ocurrir.

Grado 3 (distorsión variable en la arquitectura)

Se distinguen tres formas histológicas diferentes en el Grado 3 de acuerdo con el patrón de dispersión arquitectónico de las glándulas neoplásicas. El Grado 3A presenta, una variación superior al Grado 2, en la forma, tamaño y separación de las glándulas. La separación de las glándulas tumorales por término medio es superior al del diámetro de una glándula. La extensión de las glándulas dentro del estroma prostático es irregular, dando la apariencia de bordes “rotos” al tumor. El citoplasma de las células tumorales tiende a ser más basófilo que en el grado 1 y 2. El núcleo tiene una apariencia variable, pero de mayor tamaño que los que aparecen en el grado 1 y 2. El patrón de distribución de la cromatina vesicular es abierto e irregular. El nucleolo casi siempre está presente.

El grado 3A y 3B difieren sólo en el tamaño de las glándulas tumorales. Las glándulas del grado 3A son moderadamente largas, mientras que las del grado 3B son más pequeñas, y en algunos casos forman pequeños conglomerados. Algunos

de estos contienen sólo pequeñas luces, o incluso carecen de ellas. Los conglomerados celulares son pequeños y están bien delimitados entre sí, a diferencia de las grandes láminas de células invasoras observadas en el grado 4, que conforman el criterio característico del grado 4. El grado 3C se compone de masas y cordones papilares y/o tumor cribiforme que no invaden sino empujan a los bordes o márgenes.

Grado 4 (pobremente diferenciado)

El grado 4 es el que muestra mayor diversidad de aspectos histológicos. Todas las variantes poseen como rasgo común la ausencia de formación de glándulas “completas” requerida para el grado 3. Es posible describir cuatro variantes: patrón cribiforme, patrón de fusión glandular, nidos de células y cordones celulares.

En el patrón glandular se asemeja mucho al grado 3 en el cual glándulas tubulares estrechas con espacios lumbales pequeños y bien delimitados transcurren paralelas entre sí y están separadas por tabiques de estroma sumamente delgados. Sin embargo los tabiques son incompletos y las glándulas vecinas presentan en gran parte un revestimiento epitelial común.

Otra variante se caracteriza por nidos de células sin espacios lumbales. Superficialmente las láminas extensas y monótonas observadas en esta variable sugieren un grado 5, pero pueden apreciarse tabiques delgados que subdividen la lámina de células en pequeños sectores, con frecuencia de tamaño uniforme. En el interior de estos sectores las células muestran abundante citoplasma y sus núcleos a menudo están dispuestos en hileras o alrededor de focos centrales no asociado con un espacio luminal.

Por último, en algunas áreas de grado 4 se observan cordones celulares que asemejan a glándulas tubulares diminutas claramente separadas por áreas de estroma y que existen como túbulos individuales. Sin embargo rara vez se detectan espacios lumbales diferenciados y las áreas que separan los lóbulos son cordones sólidos, a menudo del espesor de una sola célula.

Grado 5 (anaplásico)

El grado 5 presenta la ausencia de diferenciación glandular. El tumor puede mostrar masas sólidas de células, trabéculas, cordones celulares o también aparecer solo células que infiltran el estroma prostático. El grado 5A superficial no invasor puede parecerse al grado 3C puesto que representa un cáncer intraductal con escasos indicios de patrón cribiforme y con áreas centrales de necrosis celular total (comedocarcinoma). Esta es la única situación en la que se observan células necróticas en el adenocarcinoma de próstata. El grado 5B incluye el tumor de

crecimiento anaplásico con infiltración trabecular o masas sólidas no glandulares de tumor. La apariencia de este tumor puede ser idéntica al carcinoma de células pequeñas o a los carcinomas no indiferenciados anaplásicos de origen no prostático.

1.1.5. Diagnóstico clínico

Uno de los obstáculos con los que se enfrenta el clínico para la detección precoz del cáncer de próstata es la ausencia de manifestaciones clínicas vinculadas a los tumores localizados (Gerber, 1993).

1.1.5.1. Tacto rectal

El tacto rectal (TR) sigue siendo una exploración básica en el diagnóstico del cáncer de próstata a pesar de sus limitaciones. El TR depende de la habilidad y experiencia del examinador, sin embargo es barato, no invasivo y carente de morbilidad (Haas, 1994).

El tacto rectal tiene una sensibilidad entre el 69%-89%, una especificidad del 84%-98% y un valor predictivo positivo del 26%-35% (Cupp1993). Un TR anormal se correlaciona con un cáncer de próstata en un 15-40% de los casos, dependiendo de la experiencia del examinador (Aus, 2001). Aproximadamente el 50% de los tumores de próstata localizados clínicamente están infraestadiados, cuando se utiliza como evaluación prequirúrgica básicamente el tacto rectal (Haas, 1994). Walsh y cols, encuentran en su serie de 2404 pacientes con enfermedad clínicamente localizada (T1, T2 y T3a), sólo un 51% de órgano confinados (Han, 2001). Oesterling en la Clínica Mayo en una serie de 208 pacientes sometidos a una prostatectomía radical por carcinoma de próstata no palpable (estadio T1c), reveló que el 53% eran órgano confinado y el 34% tenían márgenes quirúrgicos positivos. Catalona en su serie de 638 pacientes con estadio clínico T1c se observó una tasa de órgano confinado del 70%, 91% Gleason 5-7, 20% de márgenes positivos, 5% de invasión de vesículas seminales y 0,8% de ganglios linfáticos positivos. (Ramos, 1999).

1.1.5.2. Marcadores tumorales

1.1.5.2.1. *Concepto*

Un marcador tumoral es una sustancia producida por un tumor, que se puede cuantificar en líquidos corporales y que es útil para el diagnóstico y tratamiento

del cáncer. El hallazgo de un marcador sérico que permita determinar la presencia y la magnitud de un cáncer, evaluar su progresión en el curso del tiempo y verificar el éxito o fracaso del tratamiento representa un importante objetivo científico en los cánceres de cualquier localización. Los avances en biología molecular están permitiendo establecer nuevas estrategias para la obtención de marcadores tumorales, en lo que constituye un campo de investigación que está evolucionando muy rápidamente (Montie, 1997).

El primer marcador para el cáncer de próstata fue la fosfatasa ácida, descrita por Gutman y Gutman en 1938 (Gutman, 1938). Huggins y Hodges en 1941 demostraron el papel fundamental de esta enzima como marcador de la respuesta a la orquiectomía bilateral o a la administración de estrógenos (Huggins, 1941). Sin embargo, la fosfatasa ácida sérica se origina en hueso, próstata, hígado, riñón y eritrocitos de manera que existen otros procesos patológicos que podrían dar lugar a niveles alterados de la misma.

1.1.5.2.2. Antígeno prostático específico (PSA)

En 1971 Hara y cols describieron la presencia de la proteína seminal gamma en el líquido seminal y propusieron su utilización en el ámbito forense; en la actualidad sabemos que esta proteína es la misma que el PSA (Hara, 1971). En 1979, Wang y cols demostraron que el PSA se encuentra en el tejido prostático (Wang, 1979) y en 1980 Papsidero y cols documentaron la presencia del PSA en el suero de hombres con cáncer de próstata (Papsidero, 1980). Desde entonces, el impacto del PSA en la práctica médica habitual ha sido muy alto. En España se introduce el estudio de PSA, inicialmente como identificador del origen prostático en tejido metastásico de adenocarcinomas de origen no identificado (Escaf 1982).

El PSA se usa para el *screening*, diagnóstico, estadiaje, pronóstico, evaluación de la repuesta al tratamiento y predicción de la recidiva en pacientes con cáncer de próstata (Sassine, 1994).

El PSA se sintetiza en el epitelio ductal y en los acinos prostáticos y se localiza en el interior de de la célula en gránulos y vesículas citoplasmáticas, en el retículo endoplásmico rugoso, en las vacuolas y gránulos de secreción y en los cuerpos densos lisosomales. El PSA se segrega hacia la luz de los conductos prostáticos mediante exocitosis, y se convierte en un componente del plasma seminal, alcanzando el suero tras su difusión desde las células luminales a través de la membrana basal epitelial y del estroma prostático (Sokoll, 1997). El PSA actúa produciendo la licuefacción del coágulo seminal mediante la proteólisis de las proteínas formadoras del gel (semenoleginas I-II y fibronectina) en fragmentos más pequeños y solubles, liberando de esta forma los espermatozoides. También se ha sugerido que el PSA puede inducir proteólisis en el portador principal del factor de crecimiento

de tipo insulínico (IGF), lo que puede facilitar el crecimiento celular, por lo tanto, el cáncer de próstata.

En el suero existen varias formas moleculares del PSA, incluyendo el PSA libre, el PSA unido a α_1 -antiquimiotripsina (complejo PSA-ACT) y el PSA unido a α_2 - macroglobulina. El complejo PSA-ACT es la forma molecular principal del PSA en el suero. Todas estas formas parecen ser enzimáticamente inactivas.

A pesar de las suposiciones originales en el sentido de que el PSA era un antígeno con especificidad tisular y de sexo, los métodos inmunohistoquímicos y de inmunoensayo han permitido detectar la presencia de PSA en diversas estructuras del hombre y la mujer como las glándulas periuretrales, anales y sudoríparas apócrinas, los carcinomas apócrinos de mama y los tumores de glándulas salivales y fluidos mamarios (Diamandis, 1997). Diversos factores como el masaje prostático, la biopsia con aguja, la prostatitis y la RTU próstata pueden causar elevaciones significativas de las concentraciones séricas de PSA. En cambio, el tacto rectal, la ecografía transrectal, la uretrocistoscopia y la eyaculación producen efectos mínimos sobre los niveles séricos de PSA (Klein, 1997).

Las concentraciones séricas de PSA total pueden tardar varias semanas en volver a los niveles basales tras ciertos procedimientos y tratamientos. En estudios recientes sobre las concentraciones de PSA tras la prostatectomía radical se ha observado que la eliminación del PSA libre y total del suero sigue un modelo bicompartimental. La hemivida del PSA total en suero fue determinada por Oesterling y cols en $3,2 \pm 0,1$ días y por Stamey en $2,2 \pm 0,8$ días en pacientes sometidos a una prostatectomía radical (Oesterling, 1988) (Stamey, 1987).

En los diez últimos años se ha acumulado una enorme cantidad de literatura médica en relación con los métodos para mejorar la utilización del PSA en la detección del cáncer de próstata. Primero se establecieron los rangos, posteriormente es un intento de mejorar la especificidad apareció la densidad del PSA. Otro de los intentos por mejorar el rendimiento del marcador fue el establecimiento de los límites de PSA según la edad (Oesterling, 1993). Más recientemente se han propuesto la utilización de isoformas del PSA como método para mejorar el rendimiento de este marcador (PSA libre/total).

Aunque múltiples estudios muestran que el número de casos con enfermedad confinada al órgano es elevado para valores de PSA entre 4 y 10 ng/ml, la mayoría de los pacientes con cifras dentro de ese rango tienen un proceso benigno (Catalona, 1994).

La detección de cáncer de próstata en pacientes con una edad entre 50 y 66 años con un PSA entre 3 y 4 ng/ml fue del 13,2% (Lodding, 1998). Oesterling, DeAntoni y otros autores han recomendado valores de referencia específicos de PSA sérico para cada edad (Oesterling, 1993) (DeAntoni, 1996) (Oesterling, 1996). En otros estudios se han sustentado la teoría de que la utilización de valores

específicos de PSA para la edad podrían mejorar la sensibilidad del PSA en los hombres más jóvenes, permitiendo incrementar la detección precoz de cáncer de próstata y la tasa de tumores confinados al órgano (Richardson, 1997) (Partin, 1997).

1.1.5.2.3. Densidad del antígeno prostático específico (DPSA)

La DPSA se define matemáticamente como el PSA total sérico dividido por el volumen de la glándula prostática.

En teoría, esta operación debería ajustarse en función del PSA que deriva de la HBP. El tejido prostático normal y la HBP, contribuye a incrementos pequeños y constantes en los niveles séricos de PSA, estimados en 0,3 ng/ml/gr de tejido hiperplásico. Sin embargo, los tejidos malignos y los tumores muestran típicamente una estructura y una conducta de tipo anárquico. Un número elevado de células cancerosas con alteraciones estructurales podrían producir una elevación progresiva del nivel sérico de PSA en una tasa estimada de 3,5 ng/ml/gr. de tumor (Beduschi, 1997).

Stamey y Babaian comprobaron que los niveles de PSA eran proporcionales al volumen del cáncer prostático (Stamey, 1987). En 1989, Benson introduce el concepto de densidad de PSA como forma de predecir preoperatoriamente a los pacientes con cáncer de próstata en los que la resección quirúrgica no permitiría la curación (Estadio D₀) (Benson, 1989).

Veneziano y cols calcularon el índice PSA total/volumen prostático, utilizando la ecografía transrectal. Estos autores señalaron que el índice era mayor en los pacientes con cáncer de próstata, por lo que sugirieron que este cociente era un método idóneo para distinguir la enfermedad prostática benigna de la maligna (Veneziano, 1990).

Benson en 1992 evaluó la capacidad de la DPSA para distinguir HBP del cáncer de próstata. La DPSA media para el cáncer de próstata fue de 0,581, mientras que para la HBP fue de 0,044 ($p < 0,002$). En este estudio, todos los pacientes con una DPSA superior a 0,12 presentaban cáncer prostático. Además, sólo 2 pacientes con cáncer de próstata tenían una DPSA inferior a 0,05 (Benson, 1992).

Benson y cols analizaron a 3140 pacientes estratificados por PSA sérico, DPSA, hallazgos del tacto rectal y ecografía transrectal y llegaron a la conclusión que la DPSA (valor umbral 0,15) resultaba especialmente útil para la detección precoz del cáncer de próstata en los pacientes con un PSA sérico intermedio (4,1-10 ng/ml) y hallazgos normales en el tacto y ecografía transrectal (Benson, 1994).

Por el contrario Brawer y cols observaron una notable superposición de la DPSA entre aquellos pacientes con cáncer de próstata y aquellos con HBP. De

forma similar en el estudio de Cookson y col, la DPSA no discriminó entre biopsias positivas y negativas. De hecho no se habrían detectado la mayoría de los cánceres de próstata si se hubiera utilizado la DPSA de 0,15 o superior como única indicación para la biopsia (Cookson, 1995).

La precisión y el incremento potencial en la sensibilidad y especificidad al utilizar la DPSA se ven limitados por las variaciones individuales que existen en los cocientes epitelio/estroma que no pueden ser controladas por la ecografía y, por otra parte, por los errores importantes en la medición del volumen prostático (Beduschi, 1997). La literatura médica específica revela que los programas de detección en los que se ha comparado la DPSA con el PSA total sérico han dado lugar a resultados y conclusiones contradictorios (Cookson, 1995) (Beduschi, 1997).

1.1.5.2.4. *Velocidad del antígeno prostático específico (VPSA)*

El concepto de velocidad de PSA también se introdujo con el objetivo de mejorar el rendimiento del PSA en la detección precoz del cáncer de próstata. Este concepto implica el seguimiento de las modificaciones en la concentración sérica de PSA en el transcurso del tiempo.

Carter y cols fueron los primeros en aplicar este concepto y concluyeron afirmando que una velocidad del PSA de 0,75 ng/ml/año o superior incrementa los índices de detección o las probabilidades reales de diagnosticar un cáncer de próstata (Carter, 1992). Sin embargo, la utilización de la VPSA en la práctica clínica requiere la realización de mediciones repetidas de PSA en un período de 1,5 a 2 años, para que la VPSA sea útil en la detección del cáncer de próstata (Carter, 1997).

Como marcador de la presencia de cáncer de próstata, la VPSA tiene una elevada especificidad. La sensibilidad y especificidad en el Baltimore Longitudinal Study of Aging fue del 72 y el 95% respectivamente (Carter 1992). En el National Prostate Cancer Detection Project (NPCDP), Mettlin y col observaron que la VPSA presentaba una sensibilidad del 54,8% y una especificidad del 96,4% (Mettlin, 1994).

1.1.5.2.5. *Antígeno prostático libre y cociente*

El PSA en suero se une preferentemente a los inhibidores de la proteasa α_1 -antiquimiotripsina (PSA-ACT) y α_2 -macroglobulina (PSA-AMG); y también en cantidades infinitesimales con la α_1 -antitripsina y el inhibidor de la tripsina

interalfa. La mayoría de los complejos de PSA detectados en los inmunoanálisis comerciales son PSA-ACT (Catalona, 1995) (Beduschi, 1998).

En 1991, Stenman y cols demostraron que la proporción de PSA, formando complejo con la ACT era mayor en los pacientes con cáncer de próstata (Stenman 1991).

Christensson y cols determinaron la concentración sérica de estas formas de PSA en los pacientes con HBP o cáncer de próstata. Se demostró que para concentraciones de PSA <10 ng/ml, la proporción de PSA libre/PSA total era significativamente más baja en los pacientes con cáncer de próstata que en los que presentaban HBP (0,18 frente 0,28) (Christensson, 1993).

Catalona y cols estudiaron la utilidad del porcentaje de PSA libre en diferentes grupos de pacientes con un PSA sérico entre 4 y 10 ng/ml: 67 con HBP, 30 con cáncer de próstata, y una glándula de un tamaño mayor o igual a 40 cc, y 20 con un cáncer de próstata pero con un tamaño prostático normal (menor de 40 cc). La mediana PSA libre/total fue de 0,188, 0,159 y 0,092 respectivamente. Para los pacientes con un tamaño prostático inferior a 40 cc el porcentaje de PSA libre fue inferior o igual a 0,137, usando este punto de corte el 90% de los cánceres de próstata habrían sido detectados y el 76% de las biopsias negativas evitadas. Para un tamaño superior a los 40 cc de tamaño glandular, se requirió un punto de corte de 0,205 para detectar el 90% de los cánceres y evitar el 38% de las biopsias negativas (Catalona, 1995).

Vashi y cols realizaron un estudio para establecer los límites adecuados que permitieran utilizar el porcentaje de PSA libre. Estos investigadores examinaron la capacidad del porcentaje de PSA libre y total para distinguir los varones con HBP de los pacientes con cáncer de próstata en un grupo de 413 pacientes con un PSA sérico entre 2 y 20 ng/ml. El espectro en el que el porcentaje de PSA libre superó en rendimiento al valor de PSA total para distinguir el cáncer de próstata de la HBP fue el de 3 a 10 ng/ml. En la actualidad denominamos a este espectro como espectro reflejo, para señalar que la técnica analítica actúa como reflejo si el valor del PSA total se sitúa entre 3 y 10 ng/ml, determinando la cantidad de PSA libre y calculando más tarde el porcentaje de PSA libre. El valor límite más apropiado para el porcentaje de PSA libre, cuando el PSA total esta entre 3 y 4 ng/ml, era de 0,19. Para el rango de detección de 4 a 10 ng/ml, el valor límite más apropiado era de 0,24 ng/ml. La realización de una biopsia a los hombres con un porcentaje de PSA libre de 0,24 o menos detectó el 95% de los cánceres y eliminó el 13% de las biopsias prostáticas negativas (Vashi, 1997).

La relación entre el porcentaje de PSA libre y las características anatomopatológicas adversas, como extensión extracapsular y márgenes quirúrgicos han ofrecido resultados contradictorios en diferentes estudios (Catalona, 1995) (Arcangeli, 1998) (Egawa, 1998).

Se han publicado datos contradictorios acerca de la relación que existe entre la edad del paciente y la concentración absoluta de PSA libre y el porcentaje de PSA libre (Abrahamsson, 1997).

1.1.5.2.6. *Transcriptasa inversa PCR*

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una técnica basada en la síntesis enzimática y en la amplificación de la secuencia de ADN específica invitro. Este ensayo identifica las células sintetizadoras de PSA a partir de RNA mensajero transcrito inversamente (Cama, 1998).

Aunque la detección de células ocultas de cáncer de próstata mediante esta prueba se puede realizar en la práctica totalidad de las muestras de tejidos corporales, la mayor parte de los estudios se han hecho utilizando muestras de los ganglios linfáticos, médula ósea y sangre circulante (Gao 1999) (Okegawa, 2000).

La correlación de la técnica TI-PCR con el estadio anatomopatológico en los pacientes con cáncer de próstata se ha popularizado como “estadificación molecular”.

En varios estudios se sugiere que las determinaciones de TI-PCR pueden tener valor al establecer el estadio clínico, ya que la positividad de la TI-PCR para el PSA o PSMA aumenta a medida que lo hace el estadio del cáncer de próstata. En cambio, la positividad de RT-PCR PSA no predice el estadio patológico ni la positividad de los márgenes quirúrgicos (Gao, 1999).

Existe consenso cada vez mayor en cuanto al concepto de pronóstico molecular. Okegawa en una serie consecutiva de 38 pacientes con estadio patológico pT2-N0 encontraron que los 7 pacientes cuya RT-PCR en los ganglios linfáticos fue positiva progresaron bioquímicamente (Okegawa, 2000). Edelstein y cols observaron resultados similares al analizar el estado de la TI-PCR para PSA en los ganglios linfáticos. Catorce de un grupo de 16 pacientes (87,5%) cuyos ganglios linfáticos eran positivos en la TI-PCR mostraron fracaso bioquímico durante un período de seguimiento de 5 años (Edelstein, 1996).

Existe asimismo un consenso en el sentido de que la tecnología TI-PCR permite diferenciar los controles de los pacientes con enfermedad metastásica (Olsson, 1997).

1.1.5.2.7. *Otros marcadores*

Los anticuerpos monoclonales dirigidos frente a la citoqueratinas de alto peso molecular específicas, presentes en las células prostáticas basales se utilizan frecuentemente como ayuda en el diagnóstico del carcinoma de próstata en casos

problemáticos. Los autores utilizan esta prueba sólo como complemento de los hallazgos de microscopía óptica. El resultado de la tinción inmunohistoquímica no debería ser, sin embargo, la base del diagnóstico de malignidad. Su mayor utilidad es confirmar la benignidad de un foco sospechoso al demostrar una capa celular basal inmunoreactiva. La antiqueratina 34bE12 tiñe casi todas las células basales normales de la próstata; no se tiñen las células secretoras ni del estroma. La rotura de la capa de células basales se produce en el 56% de los casos de PIN de alto grado (con mayor frecuencia en glándulas próximas a carcinoma invasor que en glándulas lejanas) y en acinos inflamados, hiperplasia adenomatosa atípica e hiperplasia postatrófica. Por lo tanto, un resultado negativo en la tinción no puede ser el único criterio para diagnosticar un cáncer de próstata (Iczkowski, 1999).

La detección inmunohistoquímica y distribución de las proteínas termoresistentes (HSPs) siguen siendo una herramienta de investigación. La distribución de estas proteínas, especialmente la HSP 27 en el citoplasma de células del epitelio glandular prostático, parece ser inversamente proporcional a la puntuación de Gleason y a la invasividad del tumor. Esta variación, aunque menos marcada, también se conoce en la HSP 90 (Thomas, 1996).

El tumor de próstata es un tumor genéticamente heterogéneo y su patología molecular compleja. En los últimos años ha habido un interés creciente del papel de la apoptosis y de los genes supresores del tumor en la patogénesis del cáncer de próstata. La valoración del estatus de un gen supresor del tumor podría tener valor pronóstico, pero sigue siendo una herramienta de investigación (Foster, 2000).

Se han desarrollado múltiples estudios con diferentes genes: p53, p21^{waf1}, Bcl-2 y p73 (Leibovich, 2000) (Yokomizo, 1999).

Nuevas técnicas de Biología molecular e inmunohistoquímicas están en pleno desarrollo como las que cuantifican la densidad microvascular, los patrones de neovascularización y los estudios que correlacionan la predicción de recidiva tumoral con la expresión de p53 (Brewster, 1999).

1.1.5.3. Técnicas de imagen

Históricamente, el estudio de imágenes del cáncer de la próstata se limitó al uso de radiografías simples del aparato urinario para descubrir metástasis óseas, las radiografías de tórax para detectar las metástasis pulmonares y los estudios urográficos para demostrar la hidronefrosis secundaria a la obstrucción del cuello vesical.

El conocimiento de parámetros como la situación de cáncer, agresividad, tamaño, volumen y magnitud son esenciales para reconocer los tumores potencialmente curables y tomar las medidas terapéuticas específicas y adecuadas. A

pesar de los adelantos en el diagnóstico y tratamiento de cáncer de la próstata, todavía existe una falta de información muy importante, sobre su potencial biológico.

Las técnicas de imagen se dividen en tres categorías: la primera categoría agrupa a los estudios que detectan sólo las alteraciones anatómicas que se producen en la próstata. La segunda categoría incluye las técnicas que detectan cambios funcionales, y la tercera categoría, los estudios moleculares que detectan alteraciones genéticas (Thornbury, 2001).

Las técnicas de imagen modernas abarcan no sólo aplicaciones en el campo diagnóstico, sino también en el estadiaje clínico y en su seguimiento (Hricak, 1999). Los problemas que surgen en el diagnóstico y estadiaje del carcinoma de próstata se repiten en su seguimiento. Aunque PSA es un marcador ampliamente usado, la interpretación de un PSA elevado está cargada por las dificultades e incertidumbre. Los niveles de PSA elevado indican la progresión o la recidiva de la enfermedad, pero la situación, volumen y magnitud de enfermedad son desconocidas. El tratamiento en caso de progresión de la enfermedad varía dependiendo de si la diseminación es local o sistémica. El ultrasonido y la biopsia ecodirigida es la opción actual de muchos urólogos para el descubrimiento de progresión local (Castiñeira, 1996). La eficacia de otras modalidades, como es el caso de la resonancia magnética nuclear, necesita ser mejor documentada.

1.1.5.3.1. Ecografía transrectal

La ecografía transrectal se ha convertido en un procedimiento ampliamente utilizado en el estudio de la próstata.

En 1963, Takahashi y Ouchi fueron los primeros en describir el uso de la ecografía transrectal en los pacientes con patología prostática (Takahashi y Ouchi, 1963). No obstante fue Watanabe quien introdujo su aplicación clínica (Watanabe, 1971).

Los datos morfológicos y estructurales fueron su primera aplicación. Lee identificó como el patrón ecográfico más frecuente en el cáncer de próstata a la lesión hipoecoica periférica (Lee, 1986). Sin embargo hoy se reconoce que más del 40% de los cánceres son isoecoicos y por lo tanto “invisibles” en la ecografía transrectal (Applewhite, 2001) (Ornstein, 2001) (Ellis, 1994). Además, aproximadamente el 50% de las lesiones hipoecoicas no se corresponden con procesos malignos. Varios procesos como la HBP, la prostatitis y los infartos prostáticos pueden tener apariencia de lesiones hipoecoicas. (Langer, 1999). Incluso algunos tumores de próstata pueden tener una apariencia mixta o hiperecoica.

En 1989 Hodge y col propusieron una técnica para mejorar el rendimiento diagnóstico del cáncer de próstata, practicando biopsias bilaterales de la zona

periférica en el plano parasagital en el ápex, base y parte media de la próstata (biopsias sextantes) (Hodge, 1989). Las biopsias sextantes de próstata bajo control ecográfico muestran un porcentaje alto de inexactitud e imprecisión debido a la multifocalidad y heterogeneidad de las imágenes.

Para incrementar el rendimiento en la detección de cáncer de próstata se han propuesto varias modificaciones a la técnica de Hodge: aumentar el número de biopsias en las próstatas de gran tamaño (Uzzo, 1995) (Chen, 1999), realizar biopsias adicionales en la zona de transición (Jenna Liu, 2001) y modificar la orientación de las biopsias en la zona periférica (Epstein, 2001).

Se han publicado datos contradictorios acerca del número de biopsias de próstata. Levine encuentra un incremento significativo en la tasa de detección de cáncer de próstata (30%) al realizar dos sets consecutivos de biopsias sextantes en un mismo acto clínico (Levine 1988). En cambio, Naughton y col en un estudio randomizado que comparó la realización de 6 *versus* 12 biopsias de próstata demostró que al incrementar el número de biopsias de próstata no se produce un incremento en la detección ni tampoco diferencias significativas en la tasa de morbilidad (Naughton, 2000).

La biopsia de la zona de transición no está indicada en la primera serie de biopsias que se realiza en un paciente por la escasa efectividad que se obtiene. Sólo se ha propuesto biopsiar la zona de transición de forma rutinaria, en aquellos pacientes en los que la biopsia previa fue negativa y persiste la sospecha de cáncer de próstata por un PSA elevado, o cuando se producen incrementos secuenciales en dicha cifra en un mismo paciente (Liu, 2001). Epstein y cols sugieren que la realización adicional de biopsias en la zona posterolateral incrementa de forma significativa la detección de cáncer de próstata (Epstein, 2001).

La ecografía transrectal tiene un valor clínico significativo como instrumento ayudante para identificar regiones hipoeoicas en las que practicar una biopsia ecodirigida y efectuar una biopsia precisa de las vesículas seminales. Las imágenes que se obtienen al realizar los estudios ecográficos dependen en gran parte de la experiencia de cada médico y están sujetas a las diferencias interobservador.

La ecografía transrectal tiene muchas limitaciones para establecer el estadio clínico en el cáncer de próstata (Engelbrecht, 2000). Ecográficamente la cápsula prostática se identifica como una estructura hipoeoica que rodea de forma parcial a la glándula, pero por su escaso espesor es difícil de visualizar. Lo que realmente se observa en la ecografía es el ecograma capsular, que es la diferencia de ecogeneidad que existe entre la próstata y el tejido graso que la rodea.

La sensibilidad para la detección de la enfermedad extraprostática es sólo de un 66% (Ukimura, 1998) y su uso para determinar el riesgo de márgenes positivos es igualmente muy problemática. La baja rentabilidad de la ecografía en la detección de la extensión extraprostática se debe a varias razones: la extensión extracapsular

microscópica o mínima es imposible de detectar mediante ecografía, las alteraciones del ecograma capsular no siempre se produce por causas tumorales, y un porcentaje no despreciable de pacientes sometidos a una prostatectomía radical no tenían un nódulo ecográfico identificable (Herranz, 2000).

Garg et cols sugieren que cuando se utiliza la ecografía transrectal con imágenes 3D se incrementa el potencial diagnóstico de la ecografía a la hora de establecer el estadiaje clínico en los pacientes con cáncer de próstata localizado (Garg, 1999).

Otras estrategias para mejorar la sensibilidad de estos estudios han sido el uso del sistema Doppler, Power Doppler (Franco, 2000) y la introducción de agentes de contraste (microbubbles) (Ismail, 2001). Sin embargo, los estudios iniciales han dado lugar a resultados contradictorios. En el futuro será preciso reconocer el papel exacto de estos estudios y establecer sus indicaciones precisas.

1.1.5.3.2. Tomografía axial computarizada

En el cáncer de próstata la obtención de imágenes de TAC se puede utilizar para identificar una enfermedad concomitante en un paciente subsidiario de someterse a un procedimiento quirúrgico mayor, para predecir el estadio local de ese tumor o para detectar la presencia de ganglios linfáticos sospechosos.

No existen pruebas salvo algunos casos anecdóticos, a favor de la utilidad de los estudios de imagen para identificar una enfermedad concomitante (Forman, 1994) (Smitt, 2001).

El CT adolece de importantes limitaciones y raramente aporta alguna información en el diagnóstico o estadiaje local del cáncer de próstata (Moul, 2001). En el descubrimiento de metástasis linfáticas y distantes con el CT persisten controversias. El CT es capaz de detectar cambios en el tamaño ganglionar, pero no siempre el aumento del volumen ganglionar se asocia con infiltración neoplásica, e incluso ganglios con un volumen normal pueden estar infiltrados por tumor. En la identificación de metástasis linfáticas antes de la cirugía tampoco es un método fiable la tomografía de emisión de positrones (PET) marcada con 18F-desoxiglucosa (Sanz, 1999).

Sin embargo en los últimos años el CT se ha transformado en una herramienta necesaria para los radioterapeutas en el tratamiento del cáncer de próstata. Su utilidad radica en la reconstrucción tridimensional de las imágenes y en la planificación de los tratamientos

1.1.5.3.3. Resonancia magnética nuclear (rmn)

Actualmente la modalidad más exacta para la evaluación de la extensión extracapsular del cáncer de próstata y la invasión de la vesícula seminal es la RMN endorectal. Sin embargo, su valor en el estadiaje el cáncer de la próstata es un asunto de controversia, y su uso se ha detenido por la falta de calidad de la imagen, la alta variabilidad interobservador y falta de acuerdo general sobre los resultados de MRI específicos en el diagnóstico de la extensión extracapsular. Como la tecnología continúa evolucionando, la oportunidad de combinar la información anatómica y metabólica con el uso de la RMN espectroscópica presenta un futuro alentador.

Perrotti informa en su estudio que la resonancia magnética nuclear (RMN) puede ayudar a predecir qué pacientes pueden tener focos del tumor no descubiertos en la biopsia ecodirigida. Además, ofrece a la posibilidad de clasificar a los pacientes con una biopsia de la próstata previa negativa, en grupos de riesgo de ser diagnosticados de cáncer de próstata y seleccionar a los pacientes en los que se debe de repetir la biopsia. (Perrotti, 1999).

Para el futuro, la repetición de la biopsia podrá realizarse en las unidades de RMN cuando se hayan desarrollado los dispositivos adecuados para realizar las biopsias bajo control de RMN. Otro de los rasgos innovadores que ofrece la RMN endorectal es la posibilidad de adquirir la información metabólica por la resonancia magnética espectroscópica. La RMN espectroscópica con protones proporciona información metabólica sobre de la próstata, evaluando los dinteles máximos de algunos metabolitos de la próstata. Esta información puede usarse para detectar, localizar los tumores, evaluar su agresividad y además establecer su pronóstico. Este sistema permite también, la posibilidad de valorar el volumen del tumor (Scheidler, 1999).

La RMN endorectal es extraordinariamente preciso para la demostración de la afectación de las vesículas seminales y de la extensión extracapsular macroscópica, sin embargo, es menos precisa para demostrar en el momento del estadiaje clínico la extensión extracapsular mínima y márgenes positivos (Moul, 2001).

1.1.5.3.4. Gammagrafía ósea

Tradicionalmente la gammagrafía se ha utilizado para la detección de metástasis óseas. Como herramienta para estadiaje del cáncer de próstata, la gammagrafía ósea tiene una gran sensibilidad para determinar la afectación metastásica. Sin embargo, es una técnica con un alto coste económico.

En varios estudios se ha evaluado la capacidad del PSA como factor predictivo de los hallazgos de la gammagrafía ósea. Chybowski y col, en un estudio

retrospectivo sobre 521 pacientes seleccionados de forma aleatoria, encontraron que el PSA fue la mejor variable predictiva de los resultados de la gammagrafía. Los autores concluyeron este estudio señalando que la gammagrafía no es necesaria para el estadiaje inicial de los pacientes de próstata que no presentan sintomatología ósea, y en los que el nivel sérico de PSA era ≤ 10 ng/ml (Chybowski, 1991).

Oesterling y cols revisaron retrospectivamente 852 pacientes con cáncer de próstata recién diagnosticado con una concentración sérica de PSA < 20 ng/ml. La correlación de múltiples factores con los hallazgos de la gammagrafía reveló que el nivel de PSA era el mejor factor predictivo de los resultados de la gammagrafía ósea, con independencia del grado histológico y del estadio clínico local (Oesterling, 1993).

Gleave y cols correlacionaron retrospectivamente los resultados de la gammagrafía ósea con los niveles de PSA en 490 pacientes con cáncer de próstata. Sólo un 6% de los pacientes presentó una gammagrafía ósea positiva en la evaluación inicial. La capacidad predictiva negativa del PSA fue del 100% en los pacientes con un PSA ≤ 10 ng/ml. Estos autores también señalaron que el estadio clínico y el Gleason eran también factores pronósticos importantes para valorar el riesgo de metástasis óseas. En consecuencia, recomendaron también su uso en los pacientes con estadio clínico T3 y en los tumores pobremente diferenciados (Gleave, 1996).

Wymenga y cols en un estudio retrospectivo de 363 pacientes consecutivos con cáncer de próstata recién diagnosticado, relacionaron el riesgo de presentar una gammagrafía ósea positiva con el dolor óseo y los niveles de fosfatasa alcalina > 90 U/L (Wymenga, 2001).

1.1.6. Nomogramas

Los nomogramas son herramientas que se utilizan para la predicción de resultados mediante el uso de variables. En los últimos años se han desarrollado unos nomogramas que son capaces de pronosticar el estadio patológico del tumor utilizando diferentes parámetros preoperatorios. El nomograma más utilizado es el descrito y recientemente modificado por Partin, que muestra la probabilidad para cada paciente que el tumor esté confinado al órgano, la probabilidad de EEP y la probabilidad de metástasis en los ganglios linfáticos en función de la puntuación de Gleason, valor del PSA, y estadio clínico (T) de la enfermedad (Partin 1997) (Partin, 2001).

(Partin, 1997) (Partin, 2001). En la actualidad hay descritos en la literatura 42 nomogramas relacionados con el cáncer de próstata de los cuales sólo 18 han sido validados (Ross, 2001). En España se han referido tres nomogramas: Villavicencio, Zudaire y Borque-Rioja: (Villavicencio, 1998) (Zudaire, 1999) (Borque, 2001).

Las redes neurales artificiales (ANN) son estructuras que procesan información paralela que imita ciertas características de los sistemas biológicos neurales y que son capaces de pronosticar el resultado del paciente a través de análisis de los parámetros asociados al tumor (Porter, 2001). La ANN es ligeramente superior a los nomogramas en la predicción del estadio patológico, como la predicción de la enfermedad confinada al órgano y la afectación de los ganglios linfáticos (Han, 2001).

1.1.7. Diagnóstico patológico

1.1.7.1. Examen de la biopsia de próstata

La biopsia de próstata con aguja tiene un papel fundamental en el diagnóstico del cáncer de próstata.

Dentro del espectro de procesos proliferativos atípicos que ocurren en la próstata, la neoplasia intraepitelial prostática (PIN) y la hiperplasia adenomatosa atípica de la próstata (AAH) se consideran precursores del cáncer de próstata (Sakr, 2001). La importancia de reconocer el PIN de alto grado en la biopsia de próstata con aguja se debe a su asociación con el cáncer de próstata en biopsias repetidas. El riesgo oscila entre el 23% y el 35% según los estudios publicados (Epstein, 2001).

El diagnóstico histológico del cáncer de próstata se basa en una combinación de hallazgos arquitectónicos y citológicos. Las características microscópicas suelen ser suficientes para el diagnóstico, sin embargo, en algunos casos es necesario realizar estudios inmunohistoquímicos para confirmarlo (Iczkowski, 1999). La disposición de los acinis es útil para el diagnóstico del cáncer de próstata. Los acinis malignos suelen tener una disposición irregular y dispersa en el estroma. El tamaño y el espacio entre ellos pueden variar ampliamente, en el cáncer suelen ser pequeños o medianos, con contornos angulados que contrastan con el contorno típico redondeado o alargado de los acinos benignos.

Las características citológicas del adenocarcinoma de próstata incluyen un aumento en el tamaño del núcleo y el nucléolo. La identificación de dos o más nucléolos es prácticamente diagnóstico de malignidad, particularmente cuando se encuentran localizados excéntricamente en el núcleo (Iczkowski, 1999). En el adenocarcinoma la capa de células basales esta ausente, una característica que con frecuencia es difícil de valorar en secciones tisulares de rutina.

Se han utilizado varios marcadores inmunohistoquímicos en el estudio del cáncer de próstata: PSA, fosfatasa ácida prostática, queratina de alto peso molecular, antígeno prostático específico de membrana y calicreína humana glandular 2.

Existen controversias respecto a la utilidad de de la biopsias de la zona de transición y de las vesículas seminales. La biopsia de la zona de transición no se recomienda habitualmente, salvo en los pacientes en los que la biopsia sextante sea negativa pero exista una marcada elevación del PSA o un incremento gradual. (Terris, 1997) (Liu, 2001). Las biopsias de vesículas seminales se recomiendan sólo en pacientes con PSA > 15-20 ng/ml o alteración de la vesícula seminal al tacto rectal o en la ecografía transrectal (Allepuz, 1995).

1.1.7.2. Examen de la pieza de prostatectomía

El manejo de la pieza de prostatectomía radical debe de priorizar el establecimiento de los parámetros y pronósticos importantes para la estadificación anatomopatológica segura y la graduación histológica del carcinoma de próstata (Sakr, 1999).

1.1.7.2.1. Evaluación macroscópica

La recomendación en el manejo de la pieza de prostatectomía radical es empezar por la valoración de la integridad de la pieza, registro de peso, medidas y tinción al completo de la superficie externa, preferentemente con colores diferentes para mantener la orientación (Sakr, 1999).

La mayoría de los laboratorios prefieren fijar la pieza de prostatectomía radical durante 24 a 48 horas antes de cortar y procesar. Es más cómodo teñir la superficie externa de la glándula seca y fijada y cortar a intervalos regulares la pieza quirúrgica. Esta técnica reduce la probabilidad de que la tinción penetre por las hendiduras de la pieza y resulte un margen falsamente positivo.

Los pequeños cambios macroscópicos asociados a muchos cánceres de próstata pequeños son más evidentes en la próstata fijada. Características como la decoloración, firmeza y aspecto granular del tumor, cuando se compara con el estroma prostático adyacente, se aprecian mejor en el tejido prostático fijado.

La mayor desventaja de la fijación inmediata de la pieza es la imposibilidad de tomar muestras de tejido fresco para estudios especiales y protocolos.

Independientemente de que la próstata se seccione en fresco o tras la fijación, se debe de señalar la localización de las lesiones visibles con sus dimensiones y sus relaciones con los márgenes de resección y las vesículas seminales.

Sakr recomienda que cuando se realiza una evaluación parcial de la pieza se deben de enviar para su examen microscópico el margen apical completo, el tercio proximal posterior de la glándula, la porción de las vesículas seminales que se

unen con la próstata, y secciones alternativas seleccionadas a partir de una inspección macroscópica cuidadosa de la próstata. Esta técnica puede documentar con una fiabilidad aceptable la presencia de extensión extraprostática, la invasión de vesículas seminales y la positividad de los márgenes quirúrgicos. Además, se debe de mantener la integridad y la orientación del resto de las secciones para ampliar el estudio en caso de necesidad para determinar el grado o estadio patológico definitivo del tumor (Sakr, 1999).

1.1.7.2.2. *Evaluación microscópica*

Los parámetros más importantes sobre los que se debe informar tras la evaluación anatomopatológica de la pieza de prostatectomía radical son el tipo histológico, el grado de diferenciación histológica, el estadio patológico del tumor, el estado de los márgenes quirúrgico y la afectación de los ganglios linfáticos.

1.1.7.2.2.1. Tipo histológico del tumor

Más del 95% de los carcinomas de próstata son adenocarcinomas acinares, aunque en los últimos años se han identificado nuevas variantes histopatológicas. En estos tumores inusuales, el comportamiento biológico depende del diagnóstico histológico exacto, y su manejo clínico difiere del que se utiliza en el adenocarcinoma típico (Bostwick, 1998).

1.1.7.2.2.2. Grado histológico

El grado es uno de los más potentes predictores del comportamiento biológico del cáncer de próstata, incluyendo su potencial invasor y metastásico, y se ha visto repetidamente que proporciona información independiente de otros marcadores pronósticos (Sakr, 1999).

Aunque se han descrito varios sistemas diferentes de graduación, en la última década el sistema de Gleason se ha convertido en el sistema de referencia en los grandes centros norteamericanos y europeos (Gleason, 1974) (Epstein, 2001).

El sistema de graduación de Gleason se basa en una evaluación del patrón de crecimiento arquitectónico del tumor. Gleason reconoció que los cánceres de próstata presentaban varios patrones arquitectónicos diferentes dentro de la misma pieza. Estos patrones se han agrupado en cinco grados (1 a 5). La experiencia inicial demostró que el comportamiento biológico de un tumor se predecía

mejor por su grado medio que por su peor componente, y por esta razón se introdujo la puntuación de Gleason. La puntuación de Gleason se obtiene identificando el patrón más abundante (grado primario) y el segundo patrón más frecuente (grado secundario) y sumando los dos grados juntos. Recientemente se ha demostrado que los tumores con una puntuación de Gleason 7 tienen un comportamiento clínico, que se traduce en una tasa de recurrencia significativamente diferente, según predomine el componente de Grado 3 ó 4. (Sakr, 1999).

Se han señalado diversos problemas con la aplicación del sistema de gradación de Gleason, particularmente en lo que respecta a las discrepancias entre el grado otorgado por el patólogo en la biopsia y el otorgado posteriormente en la pieza de prostatectomía. Un estudio realizado en John Hopkins comparó la correspondencia entre el Gleason de la biopsia con aguja y el de la pieza de prostatectomía radical. En los pacientes con un Gleason 5 a 6 la correspondencia fue de un 64% y en los pacientes con un Gleason 7 o superior del 87,5% (Epstein, 2001).

La mayoría de los pacientes sometidos a una prostatectomía radical tiene un Gleason de 5 a 7. Pound y cols en una serie de 1699 prostatectomías radicales retropúbicas registraron sólo un 4% de pacientes con una puntuación de Gleason de 2 a 4 y un 9% de 8 a 10. En esta misma serie el 54% de los pacientes presentaron un Gleason de 5 ó 6 y el 33% un Gleason de 7 (Pound, 1997).

1.1.7.2.2.3. Localización y volumen del tumor

McNeal, en los estudios anatómicos e histológicos de la próstata adulta, estableció que la mayoría de los adenocarcinomas se originan en la zona periférica (70-75%), el 15-20% se originan en la zona de transición y el 10% restante en la zona central (McNeal, 1998) (Noguchi, 2000).

La localización del tumor parece ser un factor pronóstico significativo. El límite entre la zona periférica y la zona de transición representaría una barrera parcial para la invasión cancerosa. Los tumores que surgen en la zona de transición parece que son menos agresivos que los que surgen en la zona periférica. La mayoría de los tumores de bajo grado suelen tener un tamaño pequeño y se localizan en la zona de transición (Bostwick, 1998).

Un adenocarcinoma multifocal se encuentra en al menos el 50% de las piezas de prostatectomía. En la mayoría de los casos los tumores adicionales son pequeños, muchos tienen un volumen inferior a los 0,5 cm³, aunque en algunas ocasiones son fácilmente apreciables y tienen un tamaño superior. La región apical es la zona donde se alojan con más frecuencia estos pequeños tumores secundarios (Young, 2000).

Los estudios de McNeal sugieren que el volumen tumoral es un factor de predicción potente de los resultados. El volumen se correlaciona con el grado de

diferenciación tumoral, la extensión extraprostática, los márgenes quirúrgicos, la invasión de las vesículas seminales, la infiltración de los ganglios linfáticos, la tasa de progresión tumoral y la supervivencia. Muchos de los adenocarcinomas que se descubren incidentalmente en los estudios de autopsia tienen un volumen inferior a 1 cm³. Sin embargo, la mayoría de los tumores que se presentan clínicamente tienen un tamaño superior a los 0,5 cm³ e, incluso en algunos casos, llegan a los 5 cm³. Cuando el volumen tumoral supera los 5 cm³ existe un alto riesgo de infiltración de los ganglios linfáticos y metástasis (Young, 2000). En la era del PSA, el volumen medio en los pacientes con un tumor T1c (detectados por un PSA elevado) ha sido de aproximadamente 1,7 cm³. La importancia del volumen ha conducido a algunos investigadores a proponer un índice pronóstico basado en el volumen asociado al estadije dada la evidente vinculación del volumen tumoral con patrones de progresión (extensión extraprostática, invasión de vesículas seminales e infiltración metastásica de los ganglios linfáticos) (Bostwick, 1993).

1.1.7.2.2.4. Extensión extraprostática

A pesar del uso del término penetración capsular, la próstata carece de una cápsula bien definida, en realidad es una banda fibromuscular ubicada entre las unidades glandulares y el tejido laxo periprostático, y no en toda la extensión de su superficie.

Una reciente conferencia de consenso ha recomendado adoptar el término “extensión extraprostática” (EEP) para sustituir a otros términos como “penetración capsular”, “invasión capsular” o “perforación capsular” (Sakr, 1996). La extensión extraprostática (EEP) se define como la extensión del cáncer más allá de los límites anatómicos de la glándula o cápsula de la próstata. El estadio TNM equivalente a esta categoría es T3a (Sobin, 1997). Se sabe que los pacientes con extensión extraprostática tienen un pronóstico peor que los pacientes con un cáncer de próstata confinado al órgano.

La misma conferencia de consenso definió la extensión focal como la presencia de tumor en el tejido periprostático sin exceder dos campos microscópicos de alta resolución o no más de dos secciones separadas (Sakr, 1996). El cáncer de próstata con extensión extraprostática limitada o focal tiene una tasa de recurrencia significativamente inferior comparado con los tumores con extensión difusa (Sakr, 1999).

Según el lugar y la composición del tejido extraprostático se reconocen tres variantes de EEP: 1) cáncer en el tejido adiposo, 2) cáncer en el espacio perineural y en las bandeletas neurovasculares y 3) cáncer en el músculo anterior. (Bostwick 1998).

La EEP se diagnostica con facilidad si las glándulas neoplásicas están en contacto con el tejido adiposo. Habitualmente, este tejido adiposo se reconoce con facilidad en las superficies laterales, posteriores y posterolaterales de la próstata. En pacientes sometidos a bloqueo androgénico neoadyuvante la respuesta desmoplásica dificulta mucho esta evaluación (Bostwick, 1998).

Las bandeletas neurovasculares son los canales que ofrecen una menor resistencia para el escape del tumor fuera de la próstata. En la actualidad, sabemos que la mayor parte de los cánceres de próstata, probablemente, no posean una capacidad de destrucción propia que permita la invasión directa de la cápsula prostática sin la intervención del transporte perineural. La importancia de la invasión de los espacios perineurales a través de la cápsula se refleja en la notable penetración capsular localizada en las áreas de los pedículos nerviosos superiores e inferiores, en donde las fibras nerviosas forman un fascículo para atravesar la cápsula y conformar el paquete neurovascular (Stamey, 1994).

La invasión perineural en solitario no constituye un dato diagnóstico de EEP, para concretar la afectación de las bandeletas neurovasculares en necesario la presencia de glándulas neoplásicas más allá del contorno o borde de la próstata. (Bostwick, 1998).

El músculo anterior es un lugar poco común de EEP, sólo se observa en los tumores voluminosos de la zona de transición. En esta área habitualmente existe escaso tejido adiposo y, en consecuencia, es muy difícil identificar la EEP. El diagnóstico de EEP en este lugar sólo se realiza si existe una clara evidencia de que el tumor se extiende más allá del contorno de la próstata dentro del músculo esquelético, y más allá del punto de unión entre el estroma fibromuscular y el músculo esquelético.

Por fortuna la mayoría de los datos disponibles en la actualidad indican que solamente la penetración completa de la cápsula, con perforación de su superficie externa se correlaciona con el pronóstico o con otros indicadores de comportamiento agresivo. Es interesante señalar que incluso la penetración capsular completa, si se limita a un área de poca extensión –aproximadamente 0,5 cm² de la superficie de la próstata o menos–, aparentemente no se asocia a un proceso adverso significativo. El espesor o la magnitud del área de crecimiento extracapsular, más allá de la superficie de la próstata, por lo general no es una variable de importancia, dado que áreas de penetración capsular casi siempre son menores de 2 mm de espesor, salvo en casos de tumores muy grandes (más de 12 ml) con una diseminación extraprostática extensa (Stamey, 1994).

La frecuencia de EEP en los pacientes sometidos a una prostatectomía radical oscila entre un 23% y un 52% (Bostwick, 1998). Los pacientes con una EEP tienen un peor pronóstico que aquellos con un tumor confinado al órgano. La supervivencia cáncer específica en estadio pT₃, después de una prostatectomía radical, oscila entre un 54% y un 80% a los 10 años (Van Den Ouden, 2000).

Muchos pacientes con EEP tienen asimismo márgenes quirúrgicos positivos (Obek, 1999). Esta combinación de EEP y márgenes quirúrgicos positivos se produce aproximadamente entre 57% y 81% de los casos y tiene un peor pronóstico que la EEP aislada (Cheng, 1999).

1.1.7.2.2.5. Márgenes quirúrgicos

Conceptualmente, se considera que los márgenes quirúrgicos son positivos cuando se aprecian células neoplásicas en contacto con la superficie entintada de la pieza de prostatectomía (Bostwick, 1998) (Obek, 1999).

No obstante, en ocasiones, las glándulas neoplásicas pueden ponerse en contacto con la superficie de la pieza sin que exista afectación del tejido periprostático, bien porque el cirujano incidió involuntariamente la cápsula o porque el fino tejido periprostático pudo denudarse en las maniobras quirúrgicas o en la manipulación del patólogo, o bien porque el tumor esté en el límite del órgano sin solución de continuidad con la estructura anatómica adyacente, como ocurre en la unión entre el ápex y la uretra. En estos casos los márgenes se pueden considerar positivos pero se deben denominar incisionales o equívocos (Wieder, 1998). En el ápex resulta muy difícil determinar en ocasiones si se trata de márgenes verdaderos o incisionales, ya que la cápsula queda peor definida y difiere el procesamiento de las muestras de prostatectomía en este punto según las escuelas (Epstein, 1996).

Un intento de mejorar la identificación de los márgenes por parte de los patólogos ha sido la tinción global de las piezas con tinta china negra o roja o con ambas, con lo que se facilita la visión de las glándulas neoplásicas en contacto con la tinta china, no obstante este procedimiento tampoco está exento de problemas.

El estudio anatomopatológico de las piezas de prostatectomía radical puede influir en el hallazgo de unos bordes quirúrgicos positivos. Las muestras totalmente incluidas tienen una incidencia de bordes positivos probablemente mayor que las muestras de prostatectomía en las que se ha realizado el procedimiento parcialmente o de forma aleatoria. Aunque las muestras se seccionen seriadamente y estén totalmente incluidas, el hallazgo de unos bordes positivos puede variar según el grosor del tejido enviado (Epstein, 1996).

Sofer y cols, describieron la asociación entre el número de márgenes positivos y la tasa de progresión bioquímica. La tasa de recurrencia en los márgenes positivos unifocales o solitarios fue del 20% frente al 55% en los multifocales (Sofer, 2002). Obek observó un riesgo de progresión más elevado en aquellos pacientes con márgenes múltiples o en aquellos con márgenes en el cuello vesical o áreas posterolateral (Obek, 1999). La localización de los márgenes quirúrgicos varía con

relación a la ubicación del tumor. Cuando el tumor procede de la zona de transición, los márgenes se localizan preferentemente en la zona anterolateral. La localización más frecuente en los pacientes con tumores que no proceden de la zona de transición es la apical. Los otros lugares donde con frecuencia se encuentran márgenes positivos son las regiones posterolaterales y la zona posterior (Epstein, 2001). En los pacientes en los que el margen quirúrgico se limita al ápex de la próstata, la tasa de recurrencia es mucho más baja de lo que podría esperarse (Babaian, 2001).

Otro aspecto controvertido es la incidencia y significado de los márgenes según el abordaje quirúrgico. No parece que se aprecien diferencias aunque en el abordaje perineal son más frecuentes los márgenes inducidos quirúrgicamente (Boccon-Gibod, 1998). El riesgo de márgenes positivos y la localización de los mismos no se relaciona con la técnica de preservación de bandeletas neurovasculares (Sofer, 2002).

Cheng en la Clínica Mayo encontraron que el porcentaje de tumor en la biopsia y el PSA preoperatorio eran las únicas variables independientes asociadas a la presencia de márgenes quirúrgicos positivos en los pacientes sometidos a una prostatectomía radical. La asociación de esas dos variables tenían un alto poder predictivo (Cheng, 2000). Pound, al utilizar una combinación de la puntuación de Gleason, el estadio anatomopatológico y el estado del borde quirúrgico, ha demostrado que la presencia de un borde quirúrgico no influyó de forma importante en la tasa de recidiva de los tumores con puntuaciones de Gleason entre 2 y 6, y con infiltración capsular. El estado de los bordes quirúrgicos fue importante en los tumores de alto grado con infiltración capsular (Pound, 1997).

1.1.7.2.2.6. Invasión de vesículas seminales

La invasión de las vesículas seminales se define cuando el tumor penetra en su capa muscular (Epstein, 1993). De acuerdo con esta definición, la invasión de las vesículas seminales implica la extensión extraprostática del tumor. El estadio TNM equivalente a esta categoría es T3b (Sobin, 1997).

La extensión de la invasión de las vesículas seminales se establece de acuerdo a la cantidad total de tumor dentro de las vesículas en tres categorías: focal, moderada y extensa. Se definen tres rutas en la invasión de las vesículas seminales: la extensión del tumor fuera de la próstata en la base de la glándula, en el tejido vesicular periseminal, con la subsiguiente invasión de la pared de la vesícula seminal; la invasión de las vesículas desde los conductos eyaculadores y las metástasis discontinuas en la propia vesícula seminal.

La invasión de las vesículas seminales en la pieza de prostatectomía radical es un hallazgo patológico que disminuye la posibilidad de curación. La tasa libre de

progresión bioquímica a los cinco años en series contemporáneas, que analizan casos con invasión aisladas de las vesículas seminales y que excluye a los pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos, varió entre el 5% y 60%, con un valor medio del 34% (Epstein, 2001).

Sin embargo, la invasión de las vesículas seminales no se asocia de manera uniforme a un mal pronóstico. Aunque la invasión de las vesículas seminales no se traduce de modo uniforme en el desarrollo de márgenes positivos, esta asociación ha demostrado tener un elevado poder pronóstico. Tefilli insiste en la importancia del margen quirúrgico, como predictor independiente de progresión tumoral, en los pacientes sometidos a una prostatectomía radical con invasión de las vesículas seminales y ausencia de afectación linfática (Tefilli, 1998). En este estudio los pacientes sometidos a una prostatectomía radical con márgenes negativos y una puntuación de Gleason < 7 presentaron un pronóstico favorable.

Epstein y cols, destacaron que los pacientes sometidos a una prostatectomía radical en los que se evidenció invasión con de las vesículas seminales, márgenes negativos y una puntuación de Gleason de 5 a 6 presentaron un buen pronóstico (Epstein, 2000).

1.1.7.2.2.7. Ganglios linfáticos

Epstein y col encontró metástasis linfática en aproximadamente el 6% de los pacientes con un cáncer de próstata estadio clínico (T1, T2 y T3a) (Han 2001). Catalona publicó una incidencia menor (1,7%) (Catalona 1999). A medida que se ha ido generalizando el uso del PSA, en la última década, se ha incrementado la incidencia de tumores clínicamente localizados y ha disminuido la aparición de metástasis ganglionares de forma casi generalizada.

Los avances tecnológicos han permitido reconocer nuevos procedimientos diagnósticos que proporcionan una información más precisa del *status* ganglionar.

Las determinaciones de TI-PCR pueden incrementar la detección de metástasis en los ganglios linfáticos y aportar información y pronóstico en los pacientes con enfermedad avanzada. Okegawa, en una serie consecutiva de 38 pacientes con estadio patológico pT2-N0, encontraron que los 7 pacientes cuya TI-PCR en los ganglios linfáticos fue positiva, progresaron bioquímicamente (Okegawa 2000). Edelstein y cols observaron resultados similares al analizar el estado de la TI-PCR para PSA en los ganglios linfáticos. Catorce de un grupo de 16 pacientes (87,5%), cuyos ganglios linfáticos eran positivos en la TI-PCR, mostraron fracaso bioquímico durante un período de seguimiento de 5 años (Edelstein, 1996).

La necesidad de realizar la preceptiva linfadenectomía de estadiaje en todos los pacientes sometidos a una prostatectomía radical es un tema sometido a discusión.

Con el renacimiento del abordaje perineal, uno de los retos fue identificar qué grupo de pacientes con CaP clínicamente localizado tenían un riesgo tan bajo de metástasis ganglionares regionales (N+) que justificase el evitar la linfadenectomía. Se seleccionaron aquellos que, cumpliendo una serie de criterios y pronósticos, tuvieran una probabilidad de N+ igual o menor a la tasa de falsos negativos que tiene el estudio mediante corte frío de las muestras peroperatorias de las cadenas ganglionares. Después del análisis de las probabilidades de aparición de metástasis linfáticas se establecieron los siguientes criterios: pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, PSA preoperatorio ≤ 10 ng/ml y una puntuación de Gleason ≤ 7 en la biopsia (Harris, 1994) (Isorna, 1993,1994, 1995) (Parra, 1996).

El pronóstico adverso de los pacientes con metástasis linfáticas es aceptado universalmente. En la mayoría de las ocasiones estos pacientes son tratados con bloqueo hormonal inmediato, y no existen datos adecuados para valorar su evolución natural, salvo en estudios aislados (Messing, 1999). La correlación entre el número o el tamaño de los ganglios infiltrados por células tumorales con la supervivencia libre de enfermedad o el tiempo hasta la progresión presenta por ese motivo muchas dificultades.

1.1.8. Clasificaciones clínico-patológicas

1.1.8.1. Clasificación TNM 1997

Tumor primario (T).

TX: No se puede evaluar el tumor primario.

T0: No hay evidencia de tumor primario.

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

T1a: Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor o igual a la 5% del tejido resecado.

T1b: Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor al 5% del tejido resecado.

T1c: Tumor identificado por punción biopsica (p.ej., a causa de PSA elevada).

T2: Tumor confinado dentro de la próstata*.

T2a: El tumor afecta un lóbulo.

T2b: El tumor afecta ambos lóbulos.

T3: El tumor se extiende a través de la cápsula prostática**.

T3a: Extensión extracapsular (unilateral o bilateral).

T3b: El tumor invade la(s) vesícula(s) seminal(es).

T4: El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas a las vesículas seminales: cuello de la vejiga, esfínter externo, recto, músculos elevadores y/o está fijo a la pared de la pelvis.

* El tumor se encuentra en uno o ambos lóbulos mediante biopsia con aguja, pero que no es palpable o visible por técnicas de imágenes es clasificado como T1c.

** La invasión del vértice prostático o la cápsula prostática (pero no más allá de la misma) no se clasifica como T3, sino como T2.

N- Ganglios linfáticos regionales (N).

NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N0: No se demuestra metástasis ganglionares regionales.

N1: Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

M- Metástasis distante*** (M).

MX: Metástasis distante que no puede ser evaluada.

M0: No hay metástasis distante.

M1: Metástasis distante.

M1a: Ganglio(s) linfático(s) no regional(es).

M1b: Hueso(s).

M1c: otro(s) sitio(s).

*** Cuando más de un lugar de metástasis está presente se usa la categoría más adelantada. (M1c).

G- Grado histopatológico (G).

GX: no se puede evaluar el grado.

G1: Bien diferenciado (anaplasia leve).

G2: Diferenciado moderadamente (anaplasia moderada).

G3-4: Diferenciado pobremente o no diferenciado (anaplasia marcada).

1.1.8.2. Clasificación de etapas AJCC

Etapa I.

T1a, N0, M0, G1.

Etapa II.

T1a, N0, M0, G2, 3-4.

T1b, N0, M0, Cualquier G.

T1c, N0, M0, Cualquier G.

T1, N0, M0, Cualquier G.

Etapa III .

T2, N0, M0, Cualquier G.

Etapa IV.

T4, N0, M0, cualquier G.

Cualquier T, N1, M0, Cualquier G.

Cualquier T, N2, M0, Cualquier G.

Cualquier T, N3, M0, Cualquier G.

Cualquier T, Cualquier N, M1, Cualquier G.

Registry Operations & Data Standards (ROADS), 1996, Commission on Cáncer; (the *1998 Supplement to ROADS* and *ROADS Revised 1/1/98 Appendix D, Surgery Codes*); *International Classification of Diseases for Oncology*, 2nd Edition, 1990 (ICD-O-2), World Health Organization; *AJCC Cáncer Staging Manual*, 1997, 5th edition, American Joint Committee on Cáncer; *Self Instructional Manual for Tumor Registrars*, Book 8, Surveillance, Epidemiology and End Results Program, National Cáncer Institute.

1.1.9. Alternativas terapéuticas

1.1.9.1. Conducta expectante

La conducta expectante (conocida también como *watchful waiting*, expectación armada, espera vigilante, tratamiento expectante o de observación) consiste en no aplicar ningún tipo de tratamiento específico una vez que el paciente ha sido diagnosticado de cáncer de próstata. En esta alternativa terapéutica, el paciente permanece monitorizado a intervalos regulares de tiempo (3-6 meses), y sólo recibe

tratamiento cuando aparecen los primeros síntomas o el PSA asciende por encima de un valor establecido previamente (Kirby, 1998).

Como el objetivo principal del urólogo ha sido curar el cáncer de próstata o prolongar la vida del paciente, la idea del tratamiento expectante parece inadecuada. A primera vista parece ilógico diferir el tratamiento de cualquier enfermedad, maligna o no.

Cuando se analiza la necesidad de iniciar un tratamiento en un paciente con un cáncer, es preciso conocer la historia natural de esa enfermedad, la expectativa de vida de estos pacientes y las ventajas y riesgos de cada una de las opciones terapéuticas utilizables.

La historia natural del cáncer de próstata, a diferencia de lo que ocurre en otros procesos oncológicos, no lleva constantemente a la aparición de metástasis, ni a la muerte durante el transcurso normal de la vida de la mayoría de los pacientes.

El espectro de la enfermedad incluye una forma aparente, relativamente agresiva, que a menudo se extiende más allá de los límites del órgano en el momento del diagnóstico, así como una forma latente, no sospechada clínicamente que puede ser un hallazgo incidental al realizar cirugía por BPH, cáncer vesical o en el transcurso de una autopsia. El carcinoma incidental prostático se detecta en el 10-16% de los pacientes a los que se realiza una resección transuretral de próstata, y existe una correlación directa entre el índice de detección y la cantidad de tejido examinado en la pieza quirúrgica (Sheldon, 1980). Asimismo, el cáncer de próstata se detectó en 25 de 66 (38%) piezas de cistoprostatectomía por cáncer de próstata, siendo multifocal el 40% de adenocarcinomas. (Kabalín, 1989). Los exámenes de autopsia revelaron signos histológicos de cáncer de próstata en más del 30% de los hombres que mueren en la quinta década de la vida, y superó el 60% en los que murieron en la octava década (Franks, 1954) (McNeal, 1969).

En 1980, la mitad de los casos de cáncer de próstata constatados en la Encuesta Nacional de Cáncer Prostático en EEUU eran clínicamente avanzados al establecer el diagnóstico. Se encontraron metástasis en un 25-30% de estos pacientes cuya tasa promedio de supervivencia a pesar del tratamiento fue inferior a los 36 meses (M'Liss Ann Hudson, 1996). En cambio en los últimos años, la mayoría de los pacientes con cáncer de próstata, en el momento del diagnóstico, presentan una enfermedad clínicamente localizada. Este cambio de orientación se debe, en parte, al creciente interés y comportamientos más saludables por parte de la población, al uso muy extendido del antígeno prostático específico en los estudios de detección y a la disponibilidad de la ecografía transrectal, que aumenta la precisión de la biopsia prostática (Hoff, 2001).

El promedio de edad de la mayoría de los pacientes que fallecen por cáncer de próstata supera el promedio de esperanza de vida de su población de referencia (Adolfsson, 2000). Solo un 25% de las muertes por cáncer de próstata se dan en

varones que no han alcanzado la edad a la que un 50% de todos los varones han muerto (Hugosson, 1996).

La conducta expectante no es un tratamiento curativo. Pero sus riesgos en casos seleccionados están sobradamente compensados en muchos varones por las complicaciones que encierran otras opciones terapéuticas, lo cual puede hacer que este recurso terapéutico sea una alternativa muy aceptable para muchos pacientes. La principal ventaja de la conducta expectante es que se consigue de inmediato la máxima calidad de vida del paciente, ya que se eluden las posibles complicaciones y/o los efectos adversos de un tratamiento local o sistémico. Diez años después de ser diagnosticados, sólo un pequeño porcentaje de los varones que padecen un cáncer de próstata clínicamente localizado y bien o moderadamente diferenciado han fallecido de esta enfermedad, mientras que más de la mitad de los pacientes están vivos y no tienen metástasis. Según la velocidad del crecimiento del tumor y la duración de la vida del paciente es posible que éste pueda eludir cualquier tratamiento específico (Chodak, 1994; Johansson, 1997).

Numerosos argumentos se han utilizado a favor de la conducta expectante. La morbilidad de los tratamientos invasivos (disfunción eréctil, incontinencia) especialmente en hombres jóvenes. De hecho no existe ningún estudio prospectivo randomizado que asuma el beneficio terapéutico de la prostatectomía radical sobre la conducta expectante.

Existen otros argumentos en contra de la conducta expectante. El manejo expectante de los pacientes jóvenes en estadio T2 no ofrece ningún tipo de garantía, puesto que existe un riesgo elevado de que desarrollen una enfermedad avanzada precozmente, como se comprobó en el 42% de los pacientes con cáncer moderadamente diferenciado que desarrollaron metástasis a distancia a los 10 años (Chodak, 1994). Los pacientes que eligen esta opción al saber que tienen un cáncer y que posiblemente han perdido la oportunidad de curarse demorando el tratamiento definitivo pueden sufrir, además, un estrés psicológico progresivo.

Gronberg y cols, de la misma forma, señalaron que la edad en el momento del diagnóstico fue el factor con mayor poder predictivo relacionado con la muerte por cáncer de próstata. Los pacientes que se diagnostican antes de los 60 años tienen un riesgo del 80% de morir por cáncer de próstata (Gronberg, 1997).

Otro inconveniente de la conducta expectante es el considerable consumo de recursos médicos que pueden aparecer relacionados con la progresión clínica durante los últimos 12-18 meses de vida. Aus y cols, señalan que el 62% de los pacientes con fracaso en la conducta expectante van a requerir hasta su fallecimiento uno o más tratamientos paliativos, y que la probabilidad de fallecer por cáncer de próstata se incrementa con el tiempo de observación (Aus, 1995) (Hugosson, 1996). En cambio, Adolfsson opina lo contrario e informa de que el riesgo disminuye con el seguimiento y casi desaparece después de 25 años (Adolfsson, 2000).

1.1.9.2. Radioterapia

La Radioterapia es una de las opciones terapéuticas en el tratamiento del carcinoma de próstata localizado y localmente avanzado. Aunque sea una alternativa aceptada por muchos, la valoración de su eficacia sigue siendo muy controvertida, dada la dificultad de conocer el estadiaje real de los tumores con precisión, y la consideración de que muchas veces se le atribuyen los buenos resultados de otros tratamientos concomitantes aplicados, seguimientos insuficientes o inadecuados, atribución de estadiajes indemostrables, o la combinación de todos ellos, así como la autentica tasa de iatrogénica a corto, medio o largo plazo, incluyendo tumores radioinducidos de los que pocas veces se habla.

En los EE.UU., se ha producido en la última década un incremento espectacular en el número de pacientes sometidos a una prostatectomía radical y una disminución simultánea en los que reciben radioterapia, aunque el número de ellos que la reciben sigue siendo significativo (Stamey, 1994).

Las técnicas de radiación se clasifican en convencionales, técnicas de conformación tridimensional (3D) y Braquiterapia.

1.1.9.2.1. Técnicas de conformación tridimensional

El patrón de administración se basa en la reconstrucción tridimensional de imágenes de TAC con cálculos de dosis generados por ordenador y administración a través de colimadores de hojas múltiples. En consecuencia, se puede reducir el volumen total de tejido irradiado. Se ha calculado que se produce un 46% menos de irradiación del recto y la vejiga por termino medio.

Se han diseñado diferentes protocolos clínicos para mejorar los resultados oncológicos en los pacientes sometidos a radioterapia cuando se utilizan técnicas de conformación tridimensional: dosis escalonadas de radiación y diferentes pautas de tratamiento hormonal antes, durante o después de la radioterapia (Fiveash, 2000) (Valicenti, 2000) (Pollack, 2002).

En los últimos años se ha conseguido reducir las complicaciones y mejorar los resultados oncológicos de la radioterapia.

1.1.9.2.1.1. Criterios de selección

En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, el tratamiento convencional radioterápico con haz externo no tiene contraindicación absoluta.

Se han propuesto dos grupos de riesgo basados en criterios clínicos y analíticos. Se definen como factores de riesgo favorable el estadio clínico T1-T2, PSA < 10-15 ng/ml y Gleason \leq 6. Los pacientes que no presentan indicadores favorables requieren un tratamiento más agresivo, que puede incluir la deprivación androgénica neoadyuvante y adyuvante, dosis graduales con tratamiento conformado o tratamientos con neutrones, protones o haz mixto (Kupelian, 2000).

La proporción de pacientes con indicadores de riesgo favorables se ha incrementado de un 18% en el período 1986-1990 a un 46% en el período 1997-1998.

Los pacientes sometidos a la radioterapia, en la era del PSA, precisan de un seguimiento más largo para evaluar sus resultados. Sin embargo disponemos de bastantes datos en la actualidad, que nos demuestran la excelente supervivencia en los pacientes con enfermedad clínicamente localizada sometidos a la radioterapia. La Cleveland Foundation Cáncer Center, con 1342 casos, y un seguimiento de 12 años, presentan como predictores independientes de fracaso terapéutico: puntuación de Gleason \geq 8, estadio clínico T3 y dosis de radiación < 72 Gy. (Kupelian 2000).

1.1.9.2.1.2. Toxicidad

La introducción, en los últimos años, de las técnicas de conformación y la braquiterapia han reducido de forma importante la toxicidad aguda y a largo plazo de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de próstata. Casi todos los pacientes (70-80%) sufren, en algún grado, toxicidad aguda que se manifiesta en síntomas urinarios y rectales. Toxicidad aguda Grado 2 GU (escala RTOG) se observa en el 30-50% de los pacientes tratados con técnicas convencionales y en el 20-40% de los casos en los que se utiliza técnicas de conformación. Toxicidad aguda Grado 2 GI se observa en el 30-40% de los pacientes tratados con técnicas convencionales y en el 15-25% de los casos en los que se utiliza técnicas de conformación. La toxicidad aguda Grado 3-4 es rara.

A largo plazo las hemorragias de la mucosa rectal, utilizando técnicas convencionales, eran un factor que limitaba su uso. La toxicidad Grado 2GU y GI a cinco años se encuentra aproximadamente entre el 10-15%. Con técnicas de conformación, utilizando dosis estándar, la toxicidad grado 3-4 es muy baja. Incontinencia < 1% y alrededor del 30% de urgencia miccional. Las hemorragias de la mucosa rectal se asocian a altas dosis. Los episodios de toxicidad GI y GU ocurren habitualmente dentro de los dos primeros años tras la radioterapia.

La evaluación de la potencia tiene una dificultad añadida al existir muchos factores que pueden interferir a la hora de valorar este dato: edad, enfermedades concomitantes, fármacos. Varios estudios demuestran que alrededor de un 60-

70% de los pacientes potentes antes de la radioterapia preservan la potencia sexual, que decrece paulatinamente en el período de seguimiento (Wallner, 1996), (Mantz, 1997). Estos resultados son semejantes a los de la prostatectomía radical con preservación de la bandeletas neurovasculares, excepto en los pacientes de mayor edad en los que la radiación ofrece mejores resultados.

1.1.9.2.1.3. Progresión bioquímica tras Radioterapia

La reunión de consenso patrocinada por la American Society of Therapeutic Radiation Oncology (ASTRO) celebrada en Marzo de 1997 abordó la cuestión de estandarizar el nadir de PSA postoperatorio con el objeto de uniformar los resultados de los trabajos radioterápicos. Tras la radioterapia, la progresión del PSA (fracaso de PSA) se define como tres incrementos consecutivos del PSA por encima de cualquier nadir logrado con un seguimiento cada seis meses. (American, 1997) Aunque reconocido como factor de riesgo no se pudo identificar un nadir absoluto del PSA como indicador de éxito o fracaso del tratamiento. Independientemente del valor absoluto de PSA plasmático, el sello distintivo de recidiva bioquímica tras el tratamiento radioterapéutico es un incremento progresivo del PSA en el tiempo. Alcanzar y mantener el antígeno prostático específico nadir en 0,5 ng/ml o menos es una cifra razonable para considerar libres de enfermedad a los pacientes sometidos a radioterapia (Critz, 1999).

El riesgo de recidiva bioquímica tras la radioterapia guarda relación con el nivel de PSA previo al tratamiento, el estadio clínico y la puntuación de Gleason. En un análisis multivariante, realizado en Cleveland Clinic Foundation desde 1987 a 1998 en una serie de 1342 pacientes, los únicos factores predictivos con significación estadística fueron la historia familiar de cáncer de próstata, estadio clínico, PSA previo al tratamiento, puntuación de Gleason, el uso de deprivación androgénica (adyuvante o neoadyuvante) y la dosis de radiación por encima o debajo de los 72 Gy. (Kupelian, 2000).

Los pacientes, cuyos niveles de PSA son inferiores a 4 ng/ml cuando se realiza el diagnóstico, tienen una supervivencia global y una tasa de supervivencia libre de enfermedad muy favorable. La mayoría de las series a gran escala ha confirmado la elevada tasa de recidiva asociada a un nivel de PSA > 20 ng/ml. Hank y cols encontraron que sólo 4 de 118 pacientes con un PSA >20 ng/ml no presentaban recidiva bioquímica a los 48 meses. (Hank, 1995) La experiencia en el Massachusetts General, publicada por Zietman y cols, demostró que un nivel de PSA de más de 15 ng/ml permite predecir resultados estadísticamente inferiores en los grupos de estadio T1-T2 y T3-T4. De hecho la progresión bioquímica en de los pacientes con estadio T1-T2 y un PSA superior a 15 fue similar a la de los pacientes con estadio T3 y un PSA superior a 15 ng/ml. (Zietman, 1994). En un

análisis multivariante realizado con los factores pronósticos tradicionales de estadio y grado junto con el PSA, en una serie de 415 pacientes tratados mediante irradiación en el Fox-Chase Cáncer Center, el factor predictivo de la evolución más significativo fue el nivel de PSA previo al tratamiento (Lee, 1995).

La medición del PSA durante la radioterapia muestra con frecuencia incrementos en el nivel sérico debidos presumiblemente a la lesión celular, necrosis, inflamación, rotura de la membrana celular y liberación resultante de las moléculas de PSA hacia la circulación (Vijayakumar, 1995). Después de los efectos agudos de la radioterapia, el nivel de PSA disminuía rápidamente, pero no de una forma tan rápida ni completa como tras la prostatectomía radical. Mientras que el período de semieliminación del PSA sérico es de 2-3 días después de la cirugía, se ha calculado que tras la radioterapia con haz externo es de 1,9 a 3 meses. Los valores mostraban una disminución continua que se mantenía durante 12 meses o más. Aunque la velocidad de disminución no es tan importante como el nadir final, Kavadi y cols han observado que los pacientes cuyos niveles de PSA no disminuyen al menos hasta 4 ng/ml al cabo de 6 meses presentan una elevada tasa de fracaso terapéutico posterior (Kavadi, 1994).

Tras el tratamiento, el nivel de PSA ha sido un poderoso factor pronóstico del resultado. Goad y cols, observaron que los pacientes con un valor de PSA inferior a 0,4 ng/ml tenían una tasa de recidiva bioquímica a cuatro años de solo un 14% (Goad, 1993). Zietman y cols descubrieron que todos los pacientes cuyo nivel de PSA era superior a 3 ng/ml experimentaron un fracaso bioquímico dentro de los cinco años siguientes a la radioterapia. (Zietman, 1995). Lee y cols observaron que los pacientes que alcanzan un nivel de PSA inferior a 1 ng/ml tras la radioterapia con haz externo sin tratamiento endocrino previo, concomitante o adyuvante tenían una tasa de supervivencia libre de enfermedad a tres años de un 93% frente a un 49 y un 16% en el caso de los que tenían un PSA de 1 a 1.9 y 2 o más ng/ml respectivamente (p: 0,0001) (Lee, 1996).

1.1.9.2.2. Braquiterapia

La braquiterapia es una variedad de la radioterapia en la que las sustancias radiactivas se colocan en íntima vecindad con el proceso maligno. Aunque la administración selectiva de altas dosis de radiación en el órgano diana, con respeto relativo de los órganos vecinos, siempre ha sido una idea atractiva en el tratamiento del cáncer de próstata, existen muchas dudas sobre la eficacia de esta alternativa terapéutica (Blasko, 1996).

En 1917, Barringer propuso la ruta transperineal, posteriormente olvidada en los años cuarenta. A principio de la década de los sesenta resurgió el interés por la braquiterapia prostática, Whitmore y Hilaris desestimaron la ruta transperineal

y optaron por la implantación de isótopos por vía retropúbica, aunque este era un procedimiento complejo e impreciso (Whitmore, 1976). La braquiterapia fue de nuevo abandonada en los años sesenta por tres motivos: la radioterapia externa producía mejores resultados y menos efectos colaterales, la implantación de isótopos a mano alzada producía una distribución desigual de la radiación y aumentaba el riesgo de irradiación a los tejidos adyacentes y las tasas de morbilidad, y con el abordaje anatómico de Walsh, la prostatectomía radical resurgió con en este período con mucha fuerza.

En la década de los ochenta resurge el interés por la braquiterapia por vía transperineal debido a los avances técnicos que consiguieron perfeccionar los métodos de implantación: la aparición de la ecografía transrectal, los sistemas guiados por una plantilla perineal; la introducción de nuevos radioisótopos, como el Pd-103 y la difusión de programas computarizados que permiten una planificación sofisticada del tratamiento (Blasko, 2000).

Los métodos de implante del isótopo pueden dividirse en transitorios o permanentes, según el isótopo que se halla elegido. Los isótopos permanentes son el yodo 125 (I-125), el paladio 103 (Pd-103) y el oro 198 (Au-198).

En los métodos de implante transitorio las sustancias radioactivas se aplican durante un período de tiempo que ya está calculado y luego se retiran, en cambio, en los permanentes, los isótopos permanecen colocados indefinidamente hasta que se debilitan y se convierten en una sustancia inerte.

En la actualidad, se emplean rutinariamente los isótopos permanentes. Las ventajas de estas fuentes permanentes son la baja energía y la facilidad de su administración. Esta baja energía permite concentrar eficazmente las dosis sobre la próstata y proteger los tejidos vecinos.

Las fuentes de energía permanentes tienen el inconveniente de que por su escasa energía se pueden producir con frecuencia errores inevitables de cálculo con áreas sometidas a sobredosificación o a subdosificación, además de que el implante no puede modificarse una vez colocado. La baja energía emitida por estas fuentes limita la dosis eficaz a la próstata y a unos bordes adicionales de 5 mm aproximadamente. Por eso, un proceso tumoral localmente avanzado, cuya extensión pueda superar ese volumen terapéuticamente limitado, no es conceptualmente adecuado para aplicarle un tratamiento con isótopos permanentes. Otro motivo de inquietud ha sido la dosis de radiación. La mayor parte de los autores evitan el uso del I-125 con unos límites extremos de 8 cGy/h sobre todo en los tumores indiferenciados y utilizan el Pd-103 con 24 cGy/h.

El proceso de implantación de isótopos de forma permanente consta de tres fases bien definidas: planificación conformacional, implantación y evaluación del estado de los isótopos implantados.

La planificación permite conocer la distribución adecuada de dosis de radiación, basándose en las imágenes obtenidas por la ecografía transrectal o la TAC. La implantación se realiza por vía perineal transcutánea, la técnica descrita por Holms y cols en 1983. La evaluación del estado de los implantes suele hacerse por métodos de disimetría basados en la TAC.

La braquiterapia clásica se caracterizó por una alta incidencia de recurrencias a largo plazo y se asociaba a una elevada morbilidad, todo ello debido a una distribución inadecuada de los isótopos con las técnicas de implantación antiguas. Los avances técnicos han permitido reducir drásticamente las complicaciones (Stone, 2002).

La uretritis parece ser una complicación universal de la braquiterapia permanente. Se produce por la exposición de la uretra a la radiación de forma continua. En aproximadamente el 5% de los pacientes se produce retención de orina permanente, y este grupo de pacientes responde mal a la resección transuretral o incisión de la próstata. La proctitis radica es otra complicación frecuente, aunque menos severa que la experimentada por los pacientes sometidos a radioterapia externa.

Las complicaciones a largo plazo de la braquiterapia en forma de monoterapia o combinada con la radioterapia externa son poco frecuentes.

La incontinencia se observa con frecuencia en los pacientes con historia previa de resecciones transuretrales (89%). La impotencia aparece en el 20%-75% de los casos. Se trata de un proceso progresivo que tarda de 1 a 5 años en manifestarse, y en la mayoría de las ocasiones es difícil comprobar si es secundaria al tratamiento o se trata de un proceso relacionado con el envejecimiento (Talcott, 2001).

La comparación de los resultados entre las diferentes modalidades de tratamiento del cáncer de próstata clínicamente localizado es extremadamente difícil, pues tanto el diseño de los estudios como la interpretación de los resultados tienen serias limitaciones (Bacon, 2002).

Polascik y col compararon dos grupos con características semejantes (cT1-T2, Gleason < 7), a los 7 años el 98% los pacientes sometidos a una PRR tenían PSA < 0,2 ng/ml frente al 79% de los pacientes tratados con radioterapia intersticial que presentaron un PSA < 0,5 ng/ml (Polascik, 1998). Sharkey, sin embargo, aportó unos resultados semejantes en una serie de 1350 pacientes con los mismos criterios de progresión bioquímica (> 0,2 ng/ml en prostatectomía radical y >1,5 ng/ml en braquiterapia con Pd-103) (Sharkey, 2002).

El papel de la braquiterapia en el cáncer de próstata localizado esta por confirmar, pero no cabe duda que, en comparación con las otras alternativas terapéuticas, es un procedimiento simple, mínimamente invasivo y tiene una rápida recuperación, que permite a los pacientes reasumir su actividad profesional en varios días.

1.1.9.3. Hormonoterapia

En 1941, Huggins y Hodges describieron los efectos de la castración y la administración de estrógenos sobre los niveles séricos de fosfatasa ácida en pacientes con cáncer de próstata metastásico (Huggins, 1941).

1.1.9.3.1. Bloqueo androgénico completo

El bloqueo androgénico máximo (BAM) consiste en el bloqueo o eliminación completa y simultánea de los andrógenos testiculares y suprarrenales (Schröder, 1999).

El primer estudio aleatorio controlado que investigó la eficacia del BAM fue realizado por el grupo de la EORTC GU, que se elaboró en 1979 (30 805). En dicho estudio se reclutaron 335 pacientes con enfermedad metastásica y se comparó el nivel de supresión androgénica en tres grupos: castración quirúrgica, castración quirúrgica combinada con 150 mg de acetato de ciproterona al día y castración quirúrgica asociada con 1 mg de dietilestilbestrol. El análisis final demostró que entre los tres grupos no existió diferencia en cuanto al tiempo de progresión de la enfermedad o supervivencia en general (Robinson, 1995).

En 1983 Labrie y col introducen la combinación de un análogo de LHRH y un antiandrógeno en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado. Aunque los resultados de este estudio estaban muy limitados por el escaso número de casos incluidos, en el 97% de los pacientes se objetivó una respuesta positiva (gammaografía ósea y fosfatasa ácida prostática) y una mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad (Labrie, 1983).

Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group (PCTCG) realizó un metaanálisis en el que se incluyeron casi todos los ensayos clínicos con BAM que se iniciaron antes de noviembre de 1989. Se recogieron los datos individuales de 5710 pacientes que se reclutaron en 22 de los 25 ensayos clínicos aleatorios realizados en ese período de tiempo con diferentes regímenes de BAM. La supervivencia de los pacientes a los 5 años se utilizó como criterio para evaluar los resultados. A los 5 años 3283 (57,5%) de pacientes habían fallecido. Aunque el porcentaje de supervivencia a los 5 años era un 3,5% superior en los pacientes tratados con castración quirúrgica combinada con BAM, la diferencia entre dicho tratamiento y la castración quirúrgica como monoterapia no fue estadísticamente significativa (PCTCG, 1995) (Caubet, 1997).

Un ensayo clínico aleatorio del SWOG/INT 105 comparó la orquiectomía subalbugínea más flutamida con la asociación de la orquiectomía a un placebo en pacientes con cáncer de próstata metastático. Los pacientes incluidos en el

protocolo SWOG/INT 105 se estratificaron en 2 grupos: enfermedad mínima y enfermedad extensiva. Los resultados finales demostraron que la enfermedad había progresado y/o el paciente había muerto en la mitad de los casos, pero no había diferencia significativa en la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, los efectos tóxicos eran menores en el grupo tratado con orquiectomía + placebo (Eisenberger, 1998).

La revisión de los resultados de este estudio y del metaanálisis previo confirmó de forma clara que el BAM no es el tratamiento de elección del cáncer metastático de próstata. Puede ser que algún subgrupo de pacientes se beneficie del BAM, pero todavía no se han identificado quiénes se benefician y quiénes no con este tratamiento. El BAM se debería de considerar, al menos de forma temporal, en aquellos pacientes que presenten inicialmente síntomas debidos o relacionados con la enfermedad, ya que se puede esperar una respuesta sintomática mucho más rápida y pronunciada, sin embargo, esto no quiere decir que el paciente se vaya a beneficiar en cuanto a la progresión de la enfermedad o a la supervivencia (Schröder, 1999).

Los estudios VACURG intentaron aclarar, aunque de forma indirecta, la necesidad de iniciar el tratamiento endocrino de forma precoz o retrasada. La conclusión final fue que los pacientes más jóvenes con tumores pobremente diferenciados deberían iniciar el tratamiento hormonal de forma inmediata, mientras que probablemente no era necesario iniciar el tratamiento de forma precoz en los pacientes de mayor edad y en aquellos con tumores bien o moderadamente diferenciados (Byar, 1998).

El MRC Prostate Cancer Working Party Investigators Group diseñó un estudio para comparar los efectos del tratamiento endocrino precoz y diferido en pacientes con tumores localmente avanzados o con metástasis asintomáticas que no habían recibido tratamiento. Los pacientes que recibieron tratamiento endocrino precoz tuvieron una supervivencia significativamente superior que aquellos que recibieron el tratamiento tardío. La tasa de complicaciones relacionadas con la enfermedad (compresión medular, fracturas patológicas y obstrucción del tracto urinario) fueron inferiores en los pacientes que recibieron tratamiento endocrino precoz. Este beneficio fue más evidente en el grupo de pacientes con enfermedad localmente avanzada sin metástasis. Los autores explicaron que 29 de los 54 pacientes (54%) del grupo aleatorio con tratamiento diferido que murieron de cáncer nunca llegaron a recibir tratamiento endocrino antes de morir. Este dato invalidó totalmente este estudio (Immediate versus deferred, 1997).

Messing en un estudio prospectivo comparó el tratamiento inmediato *versus* diferido en pacientes sometidos a una prostatectomía radical con metástasis linfática microscópica. A los 10 años, la supervivencia de los pacientes tratados con terapia hormonal inmediata fue del 80% comparada con el 55% de los que

recibieron pauta diferida. Ahora bien, el inicio del tratamiento en el grupo diferido se retraso hasta la aparición de datos de progresión clínica y no bioquímica (Messing, 1999).

1.1.9.3.2. *Monoterapia*

Los antiandrógenos no esteroideos han demostrado ser eficaces en el manejo del cáncer de próstata metastático y localmente avanzado. El rechazo de los pacientes a aceptar los efectos secundarios inmediatos del tratamiento mediante bloqueo androgénico completo, unidos al hallazgo de que algunas formas de deprivación androgénica prolongada puede dar lugar a osteoporosis, con un aumento en la incidencia de fracturas de cadera, puede explicar el interés por el uso de antiandrógenos no esteroideos en monoterapia (Boccon-Gibod, 1998). En la actualidad se dispone de tres antiandrógenos no esteroideos: nilutamida, flutamida y bicalutamida.

Flutamida, bicalutamida y nicalutamida tienen perfiles farmacocinéticos y esquemas de dosificación diferentes. Flutamida es un profármaco que debe de convertirse en su metabolito activo, la hidroxiflutamida, tras su administración oral. Como su vida media es de 5 a 6 horas, requiere una dosis de 250 mg cada 8 horas para mantener concentraciones plasmáticas adecuadas y se asocia con una incidencia relativamente alta de diarreas y, en ocasiones, se ha comunicado toxicidad hepática (Sarosdy, 1999).

La bicalutamida tiene una vida media relativamente larga, que permite su dosificación en una sola toma diaria (150 mg). Los ensayos con monoterapia encontraron que la mastodinia y la ginecomastia fueron los efectos secundarios más comunes. La incidencia de diarreas es inferior que la documentada con el uso de Flutamida (Iversen, 2000) (Kolvenbag, 2001).

La nilutamida, también, tiene una vida media larga. Los efectos secundarios más comunes fueron los sofocos. Otros efectos con menor incidencia fueron los gastrointestinales, trastornos en la adaptación a la oscuridad después de estar expuestos a una luz brillante, toxicidad pulmonar e intolerancia al alcohol (Harris, 1993).

1.1.9.3.3. *Terapia intermitente*

La progresión de la enfermedad en pacientes tratados con deprivación androgénica se caracteriza por la proliferación de células tumorales andrógeno-independientes. Los objetivos de la terapia hormonal intermitente son prolongar el

período global de la enfermedad hormonosensible y mejorar la calidad de vida por la restauración intermitente de los niveles normales de andrógenos.

En estudios experimentales se demostró que la terapia intermitente, comparada con la continua, prolongaba marcadamente el tiempo medio de progresión andrógeno independiente, desde los 51 hasta los 147 días (Akakura, 1993).

En condiciones normales el crecimiento prostático se establece por tres niveles de regulación mediada por los andrógenos: efecto positivo en la iniciación de la síntesis de DNA y la proliferación celular, efecto negativo o inhibitorio que limita el número de células en la próstata, y la apoptosis, una forma de muerte celular controlada que ocurre en la próstata cuando los andrógenos se retiran.

En los estadios precoces del cáncer de próstata sólo se pierde la forma de regulación que limita el número de células en la próstata. Los otros dos mecanismos siguen funcionando, la ablación androgénica tiene el doble efecto de disparar la apoptosis e inhibir la síntesis de DNA y la proliferación celular. Recientemente se han publicado varios estudios clínicos en fase II. En la mayoría de los casos, han usado como pauta durante los períodos de tratamiento el bloqueo androgénico completo. La duración de los ciclos de tratamiento fue de 8 meses. El PSA se utilizó como marcador en su seguimiento y generalmente se reinició el tratamiento cuando se alcanzó el umbral de 10 ng/ml (Wolf, 2000).

La terapia intermitente aparece como opción terapéutica en pacientes seleccionados con cáncer de próstata sin enfermedad metastásica. La respuesta al tratamiento continúa durante cinco ciclos de tratamiento y en este período los pacientes permanecen aproximadamente el 50% del tiempo libre de tratamiento. Sin embargo, a medida que el número de ciclos aumenta, decrece el período de tiempo fuera de tratamiento. El incremento del nadir de PSA precede el fracaso terapéutico e disminuye el tiempo entre los diferentes ciclos secuenciales en un mismo paciente (Grossfeld, 2001).

El bloqueo hormonal intermitente parece ser particularmente efectivo en los pacientes con progresión bioquímica aislada seguidos tras una prostatectomía radical retropúbica. Varios estudios confirman el contraste entre la progresión bioquímica y clínica después de una prostatectomía radical, y su trascendencia clínica. La terapia intermitente puede incrementar el intervalo entre la progresión bioquímica y clínica (Sciarra, 2000).

Kurek y cols, estudiaron a 44 pacientes con progresión bioquímica tras prostatectomía radical o RTU (cáncer de próstata pT1b). El tratamiento se inició cuando el PSA alcanzó un valor entre 3 y 6 ng/ml. En el primer ciclo los pacientes permanecieron aproximadamente el 58% del tiempo libre de tratamiento, el 47% en el segundo ciclo y el 44% en el tercer ciclo. Ninguno presentó progresión andrógeno-independiente en los 48 meses de seguimiento (Kurek, 1999).

En la actualidad la Asociación Alemana del Cáncer patrocina un ensayo en fase III que compara el tratamiento hormonal continuo e intermitente en los pacientes con progresión bioquímica tras prostatectomía radical, cuyo coordinador es el D. Tunn.

1.1.9.3.4. *Terapia secuencial*

Otro concepto que hasta ahora no se ha valorado en ningún ensayo clínico, es la posibilidad de utilizar tratamiento endocrino aumentando las dosis gradualmente (*step-up treatment*). La terapia secuencial se mueve desde límites iniciales mínimamente agresivos hasta formas más invasivas de tratamiento endocrino (Schröder, 1999).

Cuando se producen signos precoces de progresión clínica se podría considerar el tratamiento endocrino con un inhibidor de la 5 α -reductasa (finasteride). A continuación se puede utilizar un antiandrógeno que puede preservar la función sexual al menos durante cierto tiempo. Una vez se produzca la progresión sintomática se deberían aplicar principios más agresivos de terapia endocrina.

1.1.9.3.5. *Neoadyuvancia*

Un tratamiento neoadyuvante es aquel que se administra de forma local o sistémica tras el diagnóstico de un cáncer y que precede a un tratamiento locoregional definitivo (Cookson, 1995).

Se ha justificado la aplicación de tratamiento neoadyuvante mediante bloqueo hormonal, dada la imprecisión en el estadiaje clínico. El 23-47% de los varones con enfermedad T1c y hasta un 50% de aquellos T2 tienen márgenes quirúrgicos positivos, invasión de vesículas seminales o extensión extracapsular en la pieza de prostatectomía. La mayoría de los autores observaron con el tratamiento neoadyuvante una reducción del 30-50% en el tamaño de la próstata, una disminución del 20-30% en la frecuencia de márgenes quirúrgicos positivos y extensión extracapsular y una reducción en un 30% del estadio clínico.

Scolieri, en un metaanálisis, comprobó una reducción significativa en la incidencia de márgenes positivos en 6 de los 7 estudios prospectivos randomizados y evaluados. En ninguna de las 4 series de pacientes que habían recibido bloqueo hormonal antes de la cirugía se observó una mejoría en los porcentajes de invasión de las vesículas seminales. En sólo una de los cuatro estudios se constató un descenso en el porcentaje de metástasis en los ganglios linfáticos después del bloqueo hormonal en comparación con el control (Scolieri, 2000).

Dado que el tratamiento neoadyuvante puede complicar la interpretación anatómopatológica de la pieza de prostatectomía, el estadio patológico definitivo sería inexacto y no constituye un factor pronóstico adecuado para valorar la evolución de estos pacientes.

En la mayoría de los estudios no se ha observado una diferencia significativa en la tasa de progresión bioquímica en pacientes con cáncer de próstata estadio T1-T2. Aunque el tratamiento hormonal neoadyuvante disminuye aparentemente el porcentaje de márgenes quirúrgicos positivos en pacientes con estadio T2b Nx M0, a los 5 años no existió diferencia en la tasa de recurrencia en comparación con el grupo control (prostatectomía alone) (Soloway, 2002). Rabbani y cols han sugerido que los pacientes con cáncer clínicamente localizado y bien o moderadamente diferenciados y un PSA preoperatorio < 4 ng/ml tienen pocas probabilidades de beneficiarse del tratamiento hormonal antes de la intervención quirúrgica (Rabbani, 1997).

Por lo general los estudios de bloqueo androgénico completo (BAC) neoadyuvante en la enfermedad T3 han resultado decepcionantes.

Habría que clarificar la duración óptima del tratamiento neoadyuvante hormonal. Gleaves y col han descrito que sólo el 22% de sus enfermos alcanzaron un nadir de PSA después del BAC durante 3 meses, comparado con el 86% después de los 8 meses (Gleave, 2001). No obstante McLeod y col han afirmado que serían innecesarios ciclos terapéuticos más largos pues no ha encontrado ninguna correlación entre un PSA indetectable y la frecuencia de márgenes positivos después de BAC neoadyuvante durante 3 meses.

Otra cuestión es si la manipulación hormonal preoperatorio afecta al procedimiento quirúrgico. En teoría, cabría esperar que la reducción del tamaño facilitase la intervención. En la práctica, no se ha descrito ningún efecto constante en el procedimiento quirúrgico: duración de la intervención, dificultades técnicas y pérdidas sanguíneas (Soloway, 2002).

1.1.9.3.6. Efectos secundarios del bloqueo hormonal

El tratamiento endocrino produce pérdida de la libido y de la potencia sexual. La pérdida de función sexual como consecuencia del uso de antiandrógenos puros o esteroideos en forma de monoterapia es un proceso lento. En contra de lo que se ha publicado (EORTC 30 892), parece ser que la función sexual no se preserva con el tratamiento en monoterapia con flutamida. De cualquier forma, del 10 al 20% de los pacientes permanecen potentes tras 2 a 6 años de observación con flutamida o acetato de ciproterona; el mecanismo se desconoce (Schröder, 1999).

Otros efectos secundarios del tratamiento endocrino también son tiempo-dependientes y pueden no manifestarse en los períodos de tratamiento que normalmente se utilizan para el tratamiento de la enfermedad metastásica. La disminución de la densidad mineral ósea, que provoca fracturas osteoporóticas cuando se sobrepasa cierto límite, está claramente relacionada con la disminución del nivel de andrógenos circulantes. La palidez de muchos pacientes con tratamiento endocrino se debe a la anemia significativa que se produce como consecuencia de la disminución de la concentración de andrógenos. Weber y cols la recuperación inmediata del recuento de glóbulos rojos que se produce tras el tratamiento de sustitución con andrógenos (Weber, 1991).

Los niveles bajos de testosterona circulante también pueden producir atrofia muscular. Obviamente la pérdida de la libido, la anemia y la pérdida de masa muscular pueden explicar fácilmente el cansancio y la apatía que suele acompañar a los pacientes sometidos a tratamiento hormonal.

Otros acontecimientos adversos relacionados con los antiandrógenos o la castración serían: sensibilidad mamaria, ginecomastia, diarreas, náuseas, alteraciones en la función hepática, edema periférico y sofocos.

1.1.9.4. Cirugía

1.1.9.4.1. Cirugía de ablación hormonal

Históricamente, se han utilizado diversos métodos quirúrgicos para suprimir las fuentes productoras de andrógenos o bien inhibir la secreción de gonadotropinas hipofisarias.

La castración u orquiectomía bilateral: es un procedimiento sencillo, rápido y barato. Tras la orquiectomía el volumen prostático disminuye significativamente en el transcurso de los dos meses siguientes. Si había dolor por metástasis óseas, este desaparece hasta en un 90% de los casos (Paulson, 1981). Además, cuando hay hidronefrosis o peligro inminente de compresión medular existe consenso en que es el procedimiento de elección.

Obviamente, el procedimiento también tiene sus desventajas. El impacto psicológico del procedimiento, aunque este puede atenuarse utilizando la técnica subalbugínea. Otros efectos secundarios son la aparición de sofocos en un 70% de los pacientes (puede prevenirse y aliviarse utilizando acetato de ciproterona o estrógenos a bajas dosis), la disminución de la libido, la impotencia y su irreversibilidad.

La suprarrenalectomía y la hipofiectomía, involucrada ambas en la fisiopatología prostática, han desaparecido como opciones terapéuticas en el cáncer de próstata

por los pobres resultados obtenidos, la morbilidad inherente a la técnica y la irreversibilidad de estos métodos ablativos.

1.1.9.4.2. *Cirugía paliativa*

La cirugía endoscópica paliativa en el cáncer de próstata avanzado tiene como finalidad la desobstrucción urinaria. En los casos de obstrucción uréteral, anuria o dilatación progresiva que comporta oliguria por insuficiencia renal, se preconizan varias opciones: colocación de nefrostomía, resección transuretral trigonal y colocación de endoprótesis internas. En ocasiones se utilizan de forma sincrónica o secuencial varios procedimientos.

El valor terapéutico de la resección transuretral en el cáncer de próstata avanzado asienta solamente en la eliminación de la obstrucción. La incontinencia es la complicación más frecuente por la pérdida de las referencias anatómicas. Otra complicación muy temible, observada a veces en pacientes con metástasis, es la hemorragia incoercible por coagulación intravascular diseminada.

En los casos de compresión medular por invasión metastásica de las vértebras la laminectomía descompresiva, ofrece unos buenos resultados funcionales.

1.1.9.4.3. *Cirugía con intención curativa*

El uso generalizado del antígeno prostático específico (PSA) ha cambiado de forma significativa la presentación clínica de la mayoría de los pacientes con cáncer de próstata. La incidencia de los tumores en estadio T1c es cada vez mayor y ello se refleja en el gran número de pacientes con tumores no palpables que solicitan un tratamiento definitivo como una prostatectomía radical (Ramos, 1999) (Ghavamian, 1999).

Los mejores candidatos para la prostatectomía radical con fines curativos son los pacientes con un cáncer de próstata *confinado al órgano*. Algunos autores proponen la cirugía en ciertos casos de enfermedad localmente avanzada o con metástasis ganglionares regionales limitadas. Este procedimiento persigue dos objetivos en ocasiones excluyentes: en primer lugar la resección completa del tumor y en segundo término la preservación de los haces neurovasculares cavernosos responsables de la erección (Catalona, 1992).

En la última década el logro simultáneo de estos dos objetivos ha producido un incremento espectacular del número de pacientes sometidos a una prostatectomía radical y una disminución simultánea en los que reciben radioterapia (Stamey, 1994). Muy pocas series de pacientes sometidos a una prostatectomía radical ofrecen resultados con un seguimiento superior a los 15 años. Incluso en

estas series, relativamente pocos pacientes tienen un seguimiento superior a los 10 años. Además, con los modernos métodos de detección, empiezan a perder relevancia los datos iniciales de estas series. En la mayoría de estas series, por ejemplo, un alto porcentaje de los pacientes (80% - 90%) tienen grado intermedio o alto.

1.1.9.4.3.1. Prostatectomía radical retropúbica

En 1945, Terence Millin introdujo el acceso retropúbico (Millin, 1945). Hasta esos momentos, nadie se atrevía a transgredir el espacio prevesical o retropúbico, por el riesgo de sepsis y la falta de una vía de drenaje de la infección (Shackley, 1999). En 1949, Millin y Memmelaar modificaron y adaptaron el acceso retropúbico para el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata (Memmelaar, 1949).

Los avances en el terreno de la anatomía prostática y de las estructuras circundantes, en la década de los setenta, minimizó la tasa de morbilidad asociada al abordaje retropúbico y consiguió la reincorporación de la prostatectomía radical retropúbica dentro de las opciones terapéuticas del cáncer de próstata. En un primer momento se desarrolló una técnica para el control de la hemorragia proveniente del complejo venoso dorsal, que a su vez posibilitó una disección anatómica más precisa, sobre todo del ápex de la próstata (Reiner, 1979). Posteriormente, los avances en el conocimiento del plexo pelviano y de las ramas que inervan los cuerpos cavernosos permitieron preservar las bandeletas neurovasculares, lo que posibilitó la conservación de la potencia sexual en la mayoría de los pacientes (Walsh, 1982).

Otras modificaciones se han ido publicando en los últimos años con la esperanza de mejorar la eficacia global de la prostatectomía y reducir la morbilidad asociada a este procedimiento. Steiner describió una técnica de preservación de la continencia basada en la conservación de los siguientes componentes del complejo esfinteriano uretral externo: la musculatura circunferencial del rabdoesfínter, el ligamento pubouretral anterolateral, las ramas intrapélvicas del nervio pudendo y las ramas uretrales del plexo hipogástrico inferior (Steiner, 2000). S. Machelles Donat y William R. Fair describieron una técnica que conserva las fibras circulares del cuello vesical (Donat, 1996).

1.1.9.4.3.2. Prostatectomía radical perineal

El acceso perineal tiene sus orígenes en el tratamiento de la litiasis vesical. Celsus en el siglo I DC, describió una incisión transversa curvilínea anterior al ano para extraer cálculos de la vejiga.

La primera prostatectomía total perineal por carcinoma de próstata se realizó en la segunda mitad del siglo XIX (Leisrink, 1883), la técnica se desarrolló posteriormente, casi simultáneamente a ambos lados del Atlántico, por Proust en Francia y por Hugh Young en América. Fue precisamente Young quien describe este abordaje quirúrgico y después con la ayuda de Halsted realizó las primeras prostatectomías radicales por esta vía y a él se debe gran parte de las descripciones anatómicas y el diseño de instrumentos quirúrgicos para facilitar el acceso quirúrgico (Young, 1905).

Weldon y Tavel, en 1988, adaptaron al abordaje perineal, la técnica descrita por Walsh para preservar las bandeletas neurovasculares en la prostatectomía radical retropúbica (Weldon, 1988). La necesidad de realizar una doble incisión para realizar la preceptiva linfadenectomía de estadiaje se utilizó como argumento en contra de la expansión de la prostatectomía radical perineal. Schuessler en 1993, contribuyó a su expansión con el desarrollo de la Linfadenectomía Pelviana Laparoscópica (LPL) que evita la doble incisión (Schuessler, 1993).

El siguiente reto consistió en identificar que grupo de pacientes con CaP clínicamente localizado tenían un riesgo tan bajo de metástasis ganglionares regionales (N+) que justificase el evitar la linfadenectomía. Se seleccionaron aquellos que, cumpliendo una serie de criterios y pronósticos, tuvieran una probabilidad de N+ igual o menor a la tasa de falsos negativos que tiene el estudio mediante corte frío de las muestras peroperatorias de las cadenas ganglionares. Justificando así el evitar la linfadenectomía y realizar la prostatectomía radical en la forma clásica se establecieron una serie de criterios como el utilizado por nosotros: pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, PSA preoperatorio ≤ 10 ng/ml y puntuación de Gleason ≤ 7 en la biopsia (Harris, 1994) (Isorna, 1993, 1994, 1995) (Parra, 1996).

1.1.9.4.3.3. Prostatectomía laparoscópica

La prostatectomía radical laparoscópica se ha descrito como una nueva alternativa a los clásicos abordajes perineales y retropúbico en el tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata clínicamente localizado (Schuessler, 1993) (Guillonnet, 2001). En los últimos años, se ha reducido el tiempo de estas intervenciones de forma sustancial gracias al esfuerzo y experiencia de los cirujanos, a pesar de las limitaciones en las maniobras de disección y reconstrucción quirúrgica. Los resultados oncológicos y funcionales en los primeros estudios parecen favorables. La continencia urinaria y la preservación de la potencia se consiguen en muchos pacientes (Rassweiler, 2001).

1.1.9.4.4. *Complicaciones de la prostatectomía radical*

1.1.9.4.4.1. Incontinencia

La incontinencia postprostatectomía es una complicación desoladora que provoca gran ansiedad en los pacientes. La incidencia histórica de incontinencia en pacientes sometidos a una prostatectomía radical varía de un 2,5% a un 87% según la definición de incontinencia que se utilice. La incidencia de incontinencia total varía de un 0% a un 12,5% en las grandes series de prostatectomías radicales.

La incontinencia postprostatectomía puede atribuirse a insuficiencia esfinteriana, inestabilidad del detrusor u obstrucción residual. Estas tres entidades coexisten a veces en un mismo paciente (Levy, 1996). Tras una prostatectomía radical, se producen una serie de alteraciones anatómicas y neurales. Hay una pérdida de continuidad del músculo liso vesicouretral y una pérdida variable del revestimiento facial envolvente de la uretra membranosa y del músculo elevador. Además, se produce una interrupción de conexión nerviosa.

La extirpación de la próstata comporta una disminución de la longitud funcional de la uretra (Presti, 1990). Si se desea preservar la continencia, conviene tomar las medidas apropiadas para asegurar la máxima longitud de uretra membranosa durante la disección apical. El mecanismo involuntario de continencia, que permite que los pacientes permanezcan secos, puede estar mediado neurológicamente y sufrir una alteración anatómica durante una prostatectomía radical sin preservación nerviosa. En pacientes con una pérdida permanentes de orina, la denervación parcial de la uretra se consideró un factor significativo.

La meticulosa disección apical y preservación del esfínter estriado (Steiner, 2000), la eversión de la mucosa vesical con diferentes métodos de anastomosis (Catalona, 1993), la preservación del cuello vesical (Donat, 1996), del ligamento uretral anterior (Lowe, 1997), de los nervios cavernosos (Walsh, 1982), de la inervación pélvica del trigono y cuello vesical en la técnica de preservación de las vesículas seminales (John, 2000) parece que protegen el mecanismo esfinteriano distal y pueden mejorar las tasas, disminuyendo el tiempo en la restauración de la continencia.

1.1.9.4.4.2. Disfunción eréctil

En la década de los años setenta la impotencia se consideraba, en general, una secuela inevitable de una prostatectomía radical. En 1982, Walsh y Donker, describieron un nuevo abordaje quirúrgico que permitía conservar o evitaba la lesión

de los haces neurovasculares cavernosos responsables de la función eréctil. Con este nuevo abordaje quirúrgico, denominado Anatómico, resurgió el interés por el tratamiento quirúrgico.

El restablecimiento de las erecciones se correlacionó con la edad, la etapa patológica del tumor y la preservación de uno o ambos haces neurovasculares (Catalona, 1993).

En la serie de Walsh, a los 18 meses, el 86% habían recuperado la potencia sexual. Este mismo autor demostró que la preservación de la potencia no compromete el control del cáncer en los casos en los que el tumor está confinado al órgano, ya que las bandeletas neurovasculares quedan fuera de la cápsula y de la fascia (Walsh, 2000).

En cambio, Zimmern y cols, informaron de una tasa de recuperación de potencia de 42% a un año de la intervención, pero definieron casi la mitad de las erecciones como imprevisibles o débiles. Otro dato significativo es que el 35% tardan más de nueve meses en recuperar la potencia (Zimmern, 1994). Asimismo, recientemente se han publicado los resultados de una encuesta a 1291 pacientes de Prostate Cancer Outcomes Study (PCOS) que revelaron que sólo un 40,1% de los que tenían erecciones normales antes de la intervención las recupera después de 18 meses de seguimiento (Stanford 2000).

En general, las descripciones de la potencia, después de la prostatectomía radical con preservación de las bandeletas, no especifican la calidad de las erecciones o la frecuencia del coito. Geary encontró que sólo la mitad de los pacientes “potentes” después de la prostatectomía radical con preservación de las bandeletas neurovasculares comunicaron una función eréctil satisfactoria o practicaron el coito al menos una vez al mes (Geary, 1995).

1.1.9.4.5. Progresión bioquímica tras Prostatectomía

La medición longitudinal de los niveles de antígeno prostático específico (PSA) ha demostrado ser el método más efectivo de detección de la recaída y el avance del cáncer después de una prostatectomía radical. Después de la prostatectomía radical, en la mayoría de los varones se produce un descenso del PSA sérico a niveles indetectables (Polascik, 1999). El fracaso del PSA en volverse indetectable sería muy sugestivo de la persistencia de la enfermedad.

En los últimos años se han introducido ensayos de PSA ultrasensibles, que permiten detectar precozmente la recidiva bioquímica después de la Prostatectomía radical. Estos ensayos permiten medir de forma precisa niveles de PSA entre 1 y 10 pg/ml. (Haese, 1999).

1.2. CÁNCER DE PRÓSTATA CLÍNICAMENTE LOCALIZADO Y LOCALMENTE AVANZADO

Los criterios para establecer el estadio clínico son muy dispares e imprecisos, en la mayoría de las ocasiones están mal definidos, y los métodos de estadiaje existentes no son suficientes para asegurar que el tumor esté confinado al órgano (Isorna, 2001).

La definición del estadio clínico local para indicar una prostatectomía radical, se basa, en la mayoría de los estudios, solamente, en el tacto rectal a pesar de sus limitaciones (Catalona, 1999) (Han, 2001) (Hull, 2002). En la actualidad más del 43% de los pacientes con cáncer de próstata se diagnostican por biopsia efectuada únicamente por detectar un PSA elevado, a pesar de un tacto rectal anodino (Han, 2001), hecho que evidencia claramente la insuficiencia de este método para precisar el estadiaje clínico. Aproximadamente el 40% de los pacientes con un cáncer de próstata clínicamente localizado y tumor palpable, y el 20% de aquellos en los que el diagnóstico se realizó por una elevación aislada de PSA, tienen una enfermedad localmente avanzada en el estudio patológico definitivo (Ramos, 1999).

La ecografía transrectal también tiene muchas limitaciones para establecer el estadio clínico en el cáncer de próstata (Engelbrecht, 2000). Más del 40% de los cánceres son isoecoicos y, por lo tanto, “invisibles” en la ecografía transrectal (Ornstein, 2001) (Ellis 1994). La sensibilidad para la detección de la enfermedad extraprostática es sólo de un 65% (Ukimura, 1998) y su uso para determinar el riesgo de márgenes positivos es igualmente muy problemática (Applewhite, 2001).

1.2.1. Concepto

1.2.1.1. Cáncer de próstata clínicamente localizado

El cáncer de próstata clínicamente localizado es aquel que se encuentra confinado a la glándula prostática. Esta situación clínica corresponde a los estadios T1 y T2 de la clasificación TNM de 1997 de la UICC (Sobin, 1997).

Se han señalado diversos problemas con la aplicación del sistema TNM, particularmente en lo que respecta a la extensión extraprostática del cáncer de próstata. Tiguert propone clasificar en estadio T2 a los pacientes con tacto rectal no sospechoso, elevación de PSA y anomalías detectables en la ecografía transrectal (Tiguert, 2000). Pound incluye la categoría T3a dentro de los tumores clínicamente localizados (Pound, 1997), dato que se repite, desde esa fecha, en todos los trabajos publicados por ese mismo grupo (Han, 2001).

Epstein planteó para expresar la extensión local de los tumores en la pieza de prostatectomía una clasificación diferente a la TNM. Este autor propuso la división en tres categorías diferentes: órgano confinado o margen negativo sin tener en cuenta la extensión extracapsular, extensión extracapsular focal (una o dos secciones) con margen positivo y afectación extraprostática extensa con margen positivo (Epstein, 1998). Paulson aportó otra modificación perecida, al evaluar los resultados oncológicos de la prostatectomía radical perineal y estableció tres categorías: órgano confinado, espécimen confinado y márgenes positivos (Iselin, 1999).

1.2.1.2. Cáncer de próstata localmente avanzado

El cáncer de próstata localmente avanzado se define como aquel tumor que se extiende fuera de la próstata con perforación de la cápsula prostática y/o invasión de las vesículas seminales, y corresponde al estadio T3 de la clasificación TNM de 1997 de la UICC (Sobin, 1997).

El de cáncer de próstata avanzado ya no incluye sólo a pacientes con enfermedad en estadio T3, N+ y M+, sino que también incluye a pacientes con valores de PSA en aumento tras una prostatectomía radical, pacientes con enfermedad de alto grado, y quizás, incluso a pacientes con signos moleculares de enfermedad persistente (Fleshner, 1998).

Zippe y cols clasificó los tumores de próstata localmente avanzados en tres grupos de riesgo. Define como de bajo riesgo los tumores que cumplen las siguientes premisas T2b o menor, PSA ≤ 10 y el Gleason ≤ 6 . Con estos criterios de riesgo, la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años es del 75-98% en pacientes sometidos a prostatectomía radical (Zippe, 2000) (Pound, 1997) (Blute, 2001) (Gil, 2000). Además, en este subgrupo de bajo riesgo predominan los márgenes focales que presentan una mínima o escasa incidencia en la tasa de progresión a largo plazo, semejante incluso a la que presentan los pacientes con márgenes negativos. En el grupo de riesgo intermedio se sitúan los pacientes con T2b o menor, PSA 10,1-20 y Gleason ≥ 7 . En el grupo de alto riesgo se sitúan finalmente los pacientes con $> T2b$ o estadio clínico aparente T3, PSA > 10 y Gleason > 7 (Zippe, 2000).

1.2.2. Alternativa no quirúrgica

1.2.2.1. Conducta expectante

La conducta expectante (conocida también como *watchful waiting*, expectación armada, espera vigilante, tratamiento expectante o de observación) consiste en no

aplicar ningún tipo de tratamiento específico una vez que el paciente ha sido diagnosticado de cáncer de próstata. Esto no significa que en estos casos el paciente no reciba ningún tipo de tratamiento, ya que, en esta alternativa terapéutica, el paciente permanece monitorizado a intervalos regulares de tiempo (3-6 meses), y recibe tratamiento cuando aparecen síntomas o los valores de PSA ascienden por encima de un punto de corte arbitrario (Kirby, 1998).

El concepto de conducta expectante presenta bastantes controversias. En Europa y sobre todo en Estados Unidos, muchos médicos no lo utilizan, ya que prefieren tratamientos activos.

En aquellos que utilizan la conducta expectante, sólo la consideran una opción válida en los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata, con una edad superior a los 70 años o una expectativa de vida inferior a los diez años y tumores con bajo estadio (Estadio T1a). En la mayoría de las ocasiones estos tumores se han diagnosticado al realizar una resección transuretral de próstata (RTU) por BPH. Se ha observado que la mayoría de estos pacientes no requiere ningún tipo de tratamiento, ya que estos tumores se desarrollan de forma muy lenta, solamente el 10% - 25% progresan dentro de los 10 años, y raramente sufren un avance significativo en los cinco primeros años (Kirby, 1998) (Catalona, 1994).

Chodak investigó el papel de la conducta expectante en 826 varones, con cáncer de próstata clínicamente localizado (T1-T2), incluidos en un metaanálisis que incluyó a seis estudios no randomizados publicados entre 1987 y 1992. La supervivencia específica a los 10 años en los Grado I a III fue del 87%, 87% y 34% respectivamente y la supervivencia libre de metástasis del 81%, 58%, 26%. En este estudio, se evidenció que el tratamiento expectante y el tratamiento hormonal diferido podía ser una elección razonable para la mayoría de los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, Grado I ó II particularmente en los casos en los que la expectativa de vida era igual o menor a los 10 años. En cambio, se constató que los pacientes con Grado III no eran candidatos a esta alternativa. Además, se observó que el 42% de los pacientes Grado II presentaron metástasis a los 10 años. Este dato demostró que el cáncer de próstata es una enfermedad progresiva, y confirmó el riesgo que se asume con esta alternativa cuando se utiliza como tratamiento en pacientes jóvenes o con una expectativa de vida superior a los 10 años (Chodak, 1994).

En una revisión posterior de este estudio se evidenciaron problemas en su diseño y resultados: su mayor defecto fue que se diagnosticaron por citología aspirativa el 42% de los pacientes incluidos en el estudio, y esta técnica tiene un alto porcentaje de falsos positivos (17-40%). Tampoco se realizó una revisión centralizada de los datos patológicos para confirmar el diagnóstico y grado histológico y, también, se comprobó que existió un sesgo en la selección de los pacientes, apreciándose un predominio de pacientes con una edad avanzada (media: 69 años), bajo grado patológico y estadio clínico (Steinberg, 1998).

Albertsen analizó los resultados de 451 pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizados (T1-T2) incluidos en el Connecticut Tumor Registry entre 1971 y 1976. Ningún paciente, incluidos en este estudio, recibió tratamiento hormonal precoz o diferido. La expectativa de vida de los pacientes con tumores de bajo grado fue semejante a la de la población en general. En cambio, la expectativa de vida en los tumores moderadamente diferenciados se redujo en 4-5 años y en 6-8 años en los pobremente diferenciados. La supervivencia específica a 10 años en los Grados I a III fue del 91%, 76% y 54% y del 91%, 72% y 49% a los 15 años respectivamente. En este estudio, la variable con mayor poder predictivo relacionada con la supervivencia fue la puntuación de Gleason.

Las dudas metodológicas, al revisar este estudio, se centraron en la edad media (70,9 años) de los pacientes incluidos y en la interpretación de los resultados, ya que, curiosamente, sólo 40 (8,9%) de los 415 pacientes que comenzaron el estudio seguían vivos en una revisión a los 15,5 años (Steinberg, 1998).

La utilización de la conducta expectante en los tumores localmente avanzados plantea muchísimas dudas, tanto en la selección de pacientes como en la interpretación de los resultados. La historia natural del cáncer de próstata localmente avanzado no se conoce de forma precisa, debido en parte al riesgo progresión tumoral, que obliga a la mayoría de los clínicos a comenzar precozmente el tratamiento para prevenir la progresión o retrasar la muerte. El tratamiento expectante sería una opción válida en pacientes seleccionados T3, bien o moderadamente diferenciados y con una expectativa de vida igual o menor a 10 años (Adolfsson, 1999). Sin embargo, es necesario identificar nuevas variables de pronóstico que nos permitan seleccionar de una forma adecuada, cual de estos individuos se puede beneficiar de esta alternativa terapéutica. Nuevas técnicas de Biología molecular que están en pleno desarrollo como las que cuantifican la microdensidad vascular, los patrones de neovascularización y los estudios que correlacionan el estadio y grado tumoral con la expresión de p53 o los índices de proliferación.

Actualmente, dos estudios prospectivos randomizados comparan la conducta expectante con la prostatectomía radical en el cáncer de próstata clínicamente localizado: Scandinavian Prostatic Cancer y US Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT) (Wilt 1997).

1.2.2.2. Radioterapia

La Radioterapia es una de las opciones terapéuticas en el tratamiento del carcinoma de próstata localizado y localmente avanzado. Aunque sea una alternativa aceptada por muchos, la valoración de su eficacia sigue siendo muy controvertida, dada la dificultad de conocer el estadiaje real de los tumores con precisión, y la

consideración de que muchas veces se le atribuyen los buenos resultados de otros tratamientos concomitantes aplicados.

Zietman y cols publicaron los resultados de 1044 varones T1-T4 Nx M0 tratados con radioterapia, utilizando técnicas convencionales en el Massachussets General Hospital. La supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB) a los 10 años fue del 60% y 40% en los 504 pacientes T1-T2 y del 32 y 10% en los 540 pacientes T3 (Zietman, 1995).

Keyser publicó los resultados de 607 pacientes T1-T2 y PSA ≤ 10 sometidos a radioterapia externa o prostatectomía radical en Cleveland Clinic Foundation entre enero de 1987 y junio 1996. La supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB) a los 5 años es del 76% y 75% respectivamente. En los 257 pacientes que recibieron radioterapia, la supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB) a los 5 años en el subgrupo con un PSA < 4 ng/ml fue del 100% y del 65% en el subgrupo con PSA entre 4 y 10 ng/ml. Los autores de este estudio concluyeron que la radioterapia y la prostatectomía radical ofrecían unos resultados semejantes en el tratamiento de los pacientes T1-T2 y PSA ≤ 10 , (Keyser, 1997).

Las Técnicas de conformación 3D han reducido la incidencia de efectos secundarios y han aumentado la precisión y efectividad de la radioterapia. Se han diseñado diferentes protocolos clínicos para mejorar los resultados oncológicos en los pacientes sometidos a radioterapia cuando se utilizan técnicas de conformación tridimensional: dosis escalonadas de radiación y diferentes pautas de tratamiento hormonal antes, durante o después de la radioterapia (Fiveash, 2000) (Valicenti, 2000) (Pollack, 2002).

Horwitz publicó los resultados de 160 pacientes T1c tratados con radioterapia 3D con técnicas de conformación en Fox Chase Cancer Center entre 1990 y 1994. La supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB) a los 5 años fue del 97% en el grupo con PSA < 10 ng/ml, del 83% en el grupo con PSA entre 10 y 19,9 ng/ml y del 56% en el grupo con PSA > 20 ng/ml respectivamente (Horwitz, 1998).

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Prostate Cancer Trial en una revisión de 1557 pacientes tratados con radioterapia alone entre 1975 y 1992 con un seguimiento de 15 años. La libre de progresión bioquímica (SLPB) a los 10 años fue aproximadamente del 78% respectivamente, en los 631 pacientes en estadio T1-T2. En los 926 varones en estadio T3 la supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB) fue del 60%. A los 10 años la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con Gleason 2 a 5, 6 a 7 y 8 a 10 fue del 87%, 75% y 44% respectivamente (Roach, 1999).

Fiveash, Hanks, Roach III, Wang y cols examinaron los datos de 180 casos de cáncer de próstata Gleason 8-10 T1-T4 N0-x M0 tratados con radioterapia utilizando técnicas de conformación 3D. En los 102 pacientes estadio T1-T2, la

supervivencia global y (SLPB) a los 5 años fue 58,4% y 79,3%. La puntuación de Gleason y el PSA fueron las dos variables con significación estadística relacionadas con la supervivencia global. En cambio, el PSA y las dosis de radiación fueron las variables relacionadas con la supervivencia libre de enfermedad (SLPB). Los autores al comparar los resultados de la radioterapia con la cirugía, observaron que la radioterapia, utilizando técnicas de conformación 3D con dosis de radiación por encima de los 70Gy, aportaba unos resultados superiores a la cirugía en los pacientes T1-T2 de alto grado aportó (Fiveash, 2000).

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Prostate Cancer Trial en una revisión de 1549 pacientes tratados con radioterapia alone entre 1975 y 1992 establece cuatro grupos de riesgo. Grupo1: T1-T2-Nx, Gleason 2-6. Grupo 2: Gleason 2-6, T3 N x; Gleason 2-6, N+; Gleason 7, T1-T2 Nx. Grupo 3: T3 Nx, Gleason 7; T1-T2 Nx, Gleason 8-10. Grupo 4: T3NX, Gleason 8-10; N+, Gleason 8-10. La supervivencia relacionada con la enfermedad a los 5, 10 y 15 años fue del 96%, 86% y 72%; 94%, 75% y 61%; 82%, 62% y 39%; 64%, 34% y 27% en los grupos 1 a 4 respectivamente. Este estudio nos permite estimar la supervivencia enfermedad específica según los criterios de cada grupo de riesgo (Roach, 2000).

Hanks no encuentra diferencias significativas en los pacientes con un PSA < 10 tratados con técnicas de conformación 3D y dosis escalonadas de radiación. La supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB) a los 5 años con < 70 Gy VS > 70 Gy fue del 86% VS 84%. Al elevar la dosis de radiación de 70 a 76Gy, la supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB) a 5 años, se incrementó del 30 al 75% en el grupo que tenía PSA pretratamiento entre 10-19,9 ng/ml y desde el 10% al 33% en el grupo con un PSA > 20 ng/ml (Hanks, 1998).

Pinover encuentra diferencias significativas en los pacientes tratados con técnicas de conformación 3D y dosis escalonadas de radiación, si además del PSA < 10, incluye otros factores de selección, como la invasión perineural y el Gleason. La supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB) no sufrió diferencia estadísticamente significativas en los pacientes de buen pronóstico (T1-T2a, Gleason 2-6 y ausencia de invasión perineural). En cambio las diferencias fueron significativas en el grupo de peor pronóstico (T2b-T3, Gleason 7-10 y presencia de invasión perineural), según la dosis de radiación utilizada (<7250cGy, 7250-7599 cGy, <7600 cGy) (89%, 75% y 70%) (Pinover, 2000).

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Prostate Cancer Trial en una revisión de 1557 pacientes tratados con radioterapia alone entre 1975 y 1992, demuestra que el incremento en la dosis de radiación reduce el riesgo de muerte por cáncer de próstata. Los pacientes que se benefician de este incremento en la dosis de radiación son los que tienen un Gleason 8-10. A los 10 años la supervivencia global y (SLPB) en los pacientes con Gleason 8 a 10 tratados con dosis

< o igual 66 Gy fue del 31% y 16% respectivamente y del 46% y 27% en los pacientes con Gleason 8 a 10 tratados con dosis > 66Gy (Valicenti, 2000).

1.2.2.3. Hormonoterapia

El bloqueo hormonal, aunque útil en algunas situaciones clínicas, no ofrece ventajas significativas en cuanto a la supervivencia de los pacientes.

El tratamiento hormonal en los pacientes con un cáncer de próstata clínicamente localizado esta limitado por dos razones: no siempre es curativo, ya que en algunos casos se produce la progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento continuado y, además, produce en muchas ocasiones efectos secundarios indeseables (fatiga, sudoración, impotencia, disminución de la libido, depresión, anemia, pérdida de masa muscular, aumento de peso y en muchos casos osteoporosis que incrementa el riesgo de fracturas óseas) (Grossfeld, 2001).

Labrie y col estudiaron a 26 pacientes T2 y 115 T3 que fueron tratados con un análogo de LHRH asociado a la flutamida. La duración media del tratamiento fue de 7,1 años en los pacientes con estadio clínico T2 y 5,1 años en los T3. Durante este período, sólo se detectó la progresión bioquímica de la enfermedad en uno de los 26 pacientes T2. La supervivencia libre de enfermedad en los T3 a los 5 y 10 años fue del 74,6% y 53,8% respectivamente.

Interesadamente, los investigadores suspendieron el bloqueo hormonal en los T2 a los 7,2 años de promedio desde la fecha de comienzo del tratamiento y a los 9,9 años de media en los T3. Permanecieron libres de enfermedad, 18 de los 20 (90%) pacientes T2 tratados con bloqueo androgénico y una mediana de seguimiento desde la suspensión del tratamiento de 3,1 años y 21 de los 26 (81%) pacientes T3 con una mediana de 4,4 años. Esto le sugirió a dicho autor que el bloqueo androgénico puede potencialmente eliminar todas las células malignas en algunos pacientes con un cáncer de próstata clínicamente localizado (Labrie, 1999).

Akaza y col estudiaron a 151 pacientes con cáncer de próstata T1-T3 que por diferentes circunstancias no fueron sometidos a una prostatectomía radical. Los pacientes se asignaron de forma randomizada a dos grupos. A los pacientes incluidos en el Grupo I se les administró únicamente un análogo de la LHRH (acetato de leuprolide) y a los del Grupo II una asociación del análogo con un antiandrógeno esteroideo (acetato de clormadiona). La supervivencia libre de enfermedad a los dos años en los pacientes del Grupo I fue del: 87% en los T1b, 66% en los T2a, 62% en los T2b y 43% en los T3. En cambio, en los pacientes del Grupo II fue: 87% en los T1b, 57% en los T2a, 91% en los T2b y 70% en los T2a. Solo un paciente de cada grupo falleció por causas relacionadas con la enfermedad (Akaza, 2000).

En los pacientes T1-T3-Nx-M0 el bloqueo hormonal se puede considerar una opción válida en pacientes muy seleccionados. Serían candidatos potenciales aquellos pacientes que rechazan otras opciones terapéuticas más agresivas o aquellos pacientes que por razones de edad o condiciones concomitantes no son buenos candidatos a ellas (Akaza, 2000).

1.2.3. Cirugía curativa

El uso generalizado del antígeno prostático específico (PSA) ha cambiado de forma significativa la presentación clínica de la mayoría de los pacientes con cáncer de próstata. La incidencia de los tumores en estadio T1c es cada vez mayor, y ello se refleja en el gran número de pacientes con tumores no palpables que solicitan un tratamiento definitivo, como una prostatectomía radical. (Ramos 1999) (Ghavamian, 1999).

Este procedimiento persigue dos objetivos en ocasiones excluyentes: en primer lugar la resección completa del tumor y en segundo término la preservación de los haces neurovasculares cavernosos responsables de la erección (Catalona, 1992). En la última década, el logro simultáneo de estos dos objetivos ha producido un incremento espectacular del número de pacientes sometidos a una prostatectomía radical y una disminución simultánea en los que reciben radioterapia (Stamey, 1994).

Los mejores candidatos para la prostatectomía radical con fines curativos son los pacientes con un cáncer de próstata confinado al órgano. Aunque tradicionalmente la cirugía ha sido desestimada en los pacientes con enfermedad localmente avanzada por el riesgo elevado de progresión bioquímica, local o sistémica, algunos autores preconizan su realización en ciertos casos de enfermedad localmente avanzada (Van Den Ouden, 1998) (Van Poppel, 2000) (Solsona, 1998) o con metástasis ganglionares regionales limitadas (Schmid, 1997) (Messing, 1999). Tefilli y Epstein insisten en la importancia del margen quirúrgico, como predictor independiente de progresión tumoral, en los pacientes sometidos a una prostatectomía radical con invasión de las vesículas seminales y ausencia de afectación linfática (Tefilli, 1998) (Epstein, 2000). Ambos autores también coinciden en destacar que los pacientes sometidos a una prostatectomía radical con invasión de las vesículas seminales que se asocian a márgenes negativos y una puntuación de Gleason < 7 tienen un pronóstico favorable.

En la actualidad, muy pocas series de prostatectomías radicales ofrecen resultados oncológicos o funcionales con un seguimiento superior a los 15 años. Un hecho de vital importancia en la validación de estos resultados es la escasa relevancia de los datos correspondientes a los primeros pacientes en esas series, ya que los métodos de estudio han ido variando en los últimos años. En la mayoría

de estas series, por ejemplo, un alto porcentaje de pacientes carecían de PSA por no disponer de ellos en ese momento.

1.2.3.1. Prostatectomía radical retropúbica

Catalona, en una serie de 2275 prostatectomías radicales realizadas en la Universidad de Washington entre 1983 y 1999, encontró un 64% de los pacientes con el cáncer de próstata patológicamente confinado al órgano, un 4% con extensión extraprostática y margen negativo, un 29% con extensión extraprostática y margen positivo, un 9% con invasión de las vesículas seminales y un 2% con metástasis en los ganglios linfáticos.

La tasa de recurrencia con un seguimiento entre 1 y 15 años fue del 19%. La recurrencia, en la mayoría de las ocasiones se produjo en los dos o tres años primeros años de seguimiento, aunque en algún caso ocurrió después de los 11 años. La supervivencia global y relacionada con la enfermedad a los 7 años fue del 90% y 97%. La supervivencia libre de progresión bioquímica a los 7 años en los T1c y T2 fue del 78% y 66% respectivamente, del 81% en los órgano confinados, del 76% en aquellos con extensión extraprostática y márgenes negativos y del 56% en los que presentaron extensión extracapsular y márgenes positivos. La supervivencia libre de progresión bioquímica a los 7 años fue del 26% en los pacientes con invasión de vesículas seminales y del 19% en aquellos con metástasis linfáticas. A los 7 años la supervivencia libre progresión bioquímica fue del 84% en los pacientes con Gleason 2-4, del 64% con puntuación de Gleason 5-7 y del 48% en los que presentaron una puntuación de Gleason 8-10. La supervivencia libre de progresión bioquímica, con el mismo seguimiento, fue del 93% en aquellos pacientes con un PSA preoperatorio inferior a 2,5 ng/ml, del 80% en aquellos con un PSA entre 2,5 y 4 ng/ml; del 76% entre 4,1 y 10 y del 40% por encima de 10 ng/ml (Catalona, 1999).

Walsh en una serie de 2404 pacientes sometidos a una prostatectomía radical retropúbica en Johns Hopkins por carcinoma de próstata clínicamente localizado y un seguimiento medio de 6,3 años, 412 (17%) presentaron progresión de su enfermedad.

El nivel detectable de PSA fue la única evidencia de recidiva en el 9,7%, mientras que el 1,7% presentó recidiva local y el 5,8% desarrolló metástasis a distancia. La supervivencia libre de enfermedad a los 5, 10 y 15 años fue de 84%, 74% y 66% respectivamente. La supervivencia libre de metástasis a los 5, 10 y 15 años fue de 96%, 90% y 82% respectivamente. La supervivencia relacionada con la enfermedad a los 5, 10 y 15 años fue de 99%, 96% y 90% respectivamente. La supervivencia libre de progresión bioquímica a los 10 años fue del 100% en los tumores en estadio T1a, del 89% en los T1b, 86% en los T1c, 68% en los T2a, 57% en los T2b,

53% en los T2c y 52% en los T3a (8 años). A los 10 la supervivencia libre progresión bioquímica fue del 94% en los pacientes con Gleason 2 a 4, 91% en el grado 5, 78% en el grado 6, 46% en el grado 7 y 23% en los tumores con Gleason 8-10. La supervivencia libre de progresión bioquímica es del 87% en aquellos pacientes con un PSA inferior a los 4 ng/ml PSA preoperatorio, 75% entre 4 y 10 ng/ml; 30% entre 10,1 y 20 y 28% por encima de 20 ng/ml (Han, 2001).

Zincke, en una serie de 4453 pacientes sometidos a una prostatectomía radical retropúbica en la Clínica Mayo por carcinoma de próstata clínicamente localizado y un seguimiento medio de 4 años, 812 (18,2%), presentaron progresión de su enfermedad. En el estadio clínico T1c el porcentaje de tumores órgano confinados en el estudio patológico definitivo en la pieza operatoria (76% vs 54%), puntuación de Gleason menor de 7 (75% vs 61%) y diploides (80% vs 70%) es superior respecto al estadio T2ab.

La supervivencia libre de progresión bioquímica (PSA>0,2 ng/ml) a los 5 años fue del 82,2%, 82,5% y 74,5% en los tumores T1c, T2a y T2b respectivamente. La supervivencia libre de progresión bioquímica a los 7 años fue del 72,9% en los tumores en estadio T1c, del 74,7% en los T2a y del 66,3% en los T2b. La supervivencia libre de progresión clínica sistémica o recidiva local a los 5 años fue del 97,7%, 95% y 92,3% en los pacientes con estadios T1c, T2a y T2b respectivamente. La supervivencia libre de progresión clínica sistémica o recidiva local a los 7 años fue de 96,4%, en los pacientes con estadios T1c, del 92,3% en los T2a y del 88,6% en los T2b. La supervivencia relacionada con la enfermedad a los 5 años fue de 99%. A los 7 años la supervivencia relacionada con la enfermedad fue ligeramente inferior en el grupo T2b (96,6%) comparado con el T1c (99,6%) y T2a (98,5%) (Ghavamian, 1999).

Scardino, en una serie de 1000 prostatectomías radicales realizadas en Baylor College entre 1983 y 1998 por cáncer de próstata clínicamente localizado (T1-T2) y un seguimiento medio de 53,2 (1-170) meses, progresaron (PSA>0,4 ng/ml) un 14,7%. Fueron excluidos todos los pacientes que habían recibido previamente radioterapia, crioterapia o tratamiento hormonal neoadyuvante.

El 59,8% de los pacientes tenían el tumor confinado al órgano, el 25,2% extensión extraprostática, el 8,1% invasión de las vesículas seminales y el 6,9% metástasis en los ganglios linfáticos. A los 10 años la supervivencia libre de enfermedad fue del 92% en los pacientes con la enfermedad confinada al órgano y del 52,8% en los casos con enfermedad localmente avanzada. La probabilidad de ausencia de progresión bioquímica en los pacientes con extensión extracapsular aislada fue del 71,4% y del 37,4% en los casos con invasión de las vesículas seminales sin infiltración de los ganglios linfáticos. La tasa de márgenes quirúrgicos fue del 14,8%. La reducción de márgenes es atribuible al cambio que introdujeron en la técnica quirúrgica, abordando lateralmente el paquete vasculonervioso,

y respetándolo con más frecuencia, ampliando el margen de resección del vértice prostático, especialmente en su parte posterior (Hull, 2002).

En el análisis multivariante el PSA y la puntuación de Gleason fueron variables predictivas relacionadas con los márgenes quirúrgicos positivos, en cambio no influyó el estadio clínico.

Van den Ouden y cols analizaron la supervivencia y la progresión de 83 pacientes sometidos a una prostatectomía radical retropúbica como monoterapia, sin tratamiento hormonal adyuvante por cáncer de próstata localmente avanzado (cT3). El estadio local del tumor se determinó, inicialmente con el tacto rectal. La ecografía transrectal se incorporó posteriormente en el estadiaje del cáncer de próstata como una modalidad de estadiaje adicional o complementaria.

Los pacientes fueron clasificados según el grado de diferenciación del celular en dos grupos: el primero incluyó a los pacientes con un tumor bien o moderadamente diferenciados (G1-G2) y el segundo a los tumores pobremente diferenciados (G3). La supervivencia global y relacionada con la enfermedad a los 10 años fue del 60 y 72%. La progresión bioquímica a los 5 años fue del 71%. La supervivencia y progresión de los pacientes con tumores T3G1-2 no fueron diferentes significativamente a la de los pacientes con el tumor confinado al órgano. En cambio, los tumores pobremente diferenciados (G3) presentaron unas tasas de progresión superiores y unas tasas de supervivencia inferiores (Van den Ouden, 1998).

Van Poppel y cols, en un estudio retrospectivo de 158 pacientes en estadio clínico T3, analizaron el papel de la prostatectomía radical. Ciento diez pacientes fueron tratados con prostatectomía radical alone. Treinta recibieron precozmente terapia hormonal adyuvante, debido a la invasión metastásica de los ganglios linfáticos o al riesgo elevado de recurrencia precoz después de la prostatectomía, y dieciocho se sometieron a radioterapia postoperatoria por márgenes quirúrgicos positivos. Veinte (13%) fueron sobreestadiados clínicamente y tenían una enfermedad localizada en el estudio patológico definitivo (pT2). Noventa y cinco (60%) pacientes presentaron márgenes quirúrgicos positivos. En los 47 pacientes cT3 con PSA < 10 ng/ml, la supervivencia libre de enfermedad a los 24 meses excedió el 70% y la estimada a los 5 años superó el 60% (Van Poppel, 2000).

Gerber y cols, en un estudio retrospectivo multicéntrico, analizaron los resultados de la prostatectomía radical en los pacientes con enfermedad localmente avanzada estadio clínico T3. El estadio clínico T3 se estableció básicamente con el tacto rectal. Los resultados del tratamiento fueron medidos en términos de supervivencia libre de enfermedad y libre de metástasis. Se realizó prostatectomía radical retropúbica en 259 (75%), prostatectomía radical perineal en 30 (9%) y en 56 (19%) pacientes no se le practicó la prostatectomía al descubrir metástasis ganglionares. En 66 (22%) con afectación ganglionar y/o de vesículas seminales se

realizó la prostatectomía. En cambio 27 pacientes (9%) fueron sobreestadiados clínicamente y tenían una enfermedad localizada en el estudio patológico definitivo.

Las tasas de supervivencia actuarial cáncer-específica y libre de metástasis a los 10 años para todos los pacientes tratados con cirugía fueron del 57 y 32% respectivamente. Para los pacientes con tumores bien o moderadamente diferenciados, las tasas de supervivencia cáncer-específica a los 10 años fueron del 73 y 67% respectivamente. Por el contrario en los tumores de alto grado fue sólo de un 29% (Gerber, 1999).

Van den Ouden y Schröder revisaron los pacientes con carcinoma de próstata localmente avanzado (pT3) sometidos únicamente a una prostatectomía radical. La supervivencia global a los 5, 10 y 15 fue del 75 al 88%, del 33 al 92% y 13 al 21% respectivamente. Las discrepancias en los resultados a los 10 y 15 años se podrían explicar por estado de los ganglios linfáticos y las diferencias relacionadas con el momento de la cirugía.

La supervivencia relacionada con la enfermedad a los 5, 10 y 15 fue del 80 al 100%, del 0 al 90% y 25 al 89% respectivamente. Si excluimos los resultados de la serie de Hering, que se caracterizaba por una tasa de infiltración linfática de 55% la supervivencia a los 10 años fue del 63 al 90%. Las discrepancias en los resultados a los 10 y 15 años se podrían explicar también por estado de los ganglios linfáticos y las diferencias relacionadas con el momento de la cirugía (Van den Ouden y Schröder, 2000).

Zincke, en una serie de 1090 pacientes sometidos a una prostatectomía radical retropúbica en la Clínica Mayo por carcinoma de próstata localmente avanzado. El 34% recibieron terapia adyuvante (24% bloqueo hormonal, 6% radioterapia externa y un 4% ambas). Los índices de supervivencia brutos (específicos) a los 5, 10 y 15 años fueron del 89% (94%), 72% (86%) y 50% (77%) respectivamente. A los 10 y 15 años, el 82% y 79% respectivamente estaban libres de recurrencia local. La supervivencia libre de enfermedad (PSA < 0,2 ng/ml) a los 5, 10 y 15 años fue del 64%, 49% y 40% respectivamente

1.2.3.2. Prostatectomía radical perineal

Iselin, en una serie de 1242 prostatectomías perineales realizadas entre 1972 y 1996 por carcinoma de próstata clínicamente localizado y con un seguimiento medio de 4 años, encuentra que el 18% de los varones con tumores órgano y espécimen confinado han fallecido con o de cáncer de próstata a los 15 años. En los pacientes con márgenes positivos, la supervivencia media relacionada con la enfermedad y el tiempo medio hasta la progresión bioquímica fue de 12,7 y de 2,4 años respectivamente.

A los 5 años la progresión bioquímica, definida por un PSA > 0,5 ng/ml, en los tumores órgano confinados, espécimen confinado y márgenes positivos fueron de un 8%, 35% y 65% respectivamente. La progresión bioquímica precedió en 10 años aproximadamente, al fallecimiento relacionado directamente con la enfermedad. A los 15 años el 22% de los varones con Gleason 1 a 7 han fallecido con cáncer, mientras que la supervivencia media de aquellos pacientes con Gleason 8 a 10 fue de 10,8 años. La progresión bioquímica precedió en 8 años al fallecimiento relacionado con la enfermedad en los pacientes con enfermedad de alto grado (Iselin, 1999).

Harris, en una serie de 508 prostatectomías radicales perineales consecutivas realizadas en Northern Institute of Urology por cáncer de próstata clínicamente localizado y un seguimiento medio de 48 (3-102) meses, progresaron (PSA > 0,2 ng/ml) el 14,2%. El 64,2% de los pacientes tenían el tumor confinado al órgano, el 16,7% márgenes positivos y el 4,9% invasión de las vesículas seminales. La supervivencia libre de enfermedad fue del 96,3% en los pacientes con la enfermedad confinada al órgano, del 79,4% en los casos con enfermedad confinada a la pieza. La probabilidad de ausencia de progresión bioquímica en los pacientes con márgenes positivos fue 69,4% y del 24% en los casos con invasión de las vesículas seminales sin infiltración de los ganglios linfáticos (Harris, 2002).

1.2.3.3. Comparación de abordajes

Los urólogos se encuentran más familiarizados con la anatomía del espacio retropúbico. El abordaje retropúbico proporciona la oportunidad de realizar simultáneamente la realización la linfadenectomía pélvica de estadiaje.

El abordaje anatómico descrito por Walsh aporta diversas ventajas respecto al abordaje perineal: preserva las bandeletas neurovasculares responsables de la función eréctil, incrementa teóricamente los resultados de la continencia, ya que no vulnera el suelo pélvico y ofrece al cirujano la oportunidad de obtener amplios márgenes quirúrgicos. Sin embargo, varios autores observaron con el abordaje perineal unos resultados comparables al retropúbico en la recuperación de la continencia y los márgenes quirúrgicos positivos (Lance, 2001) (Sullivan, 2000).

Los partidarios del abordaje perineal destacan otras ventajas como son la reducción de las pérdidas sanguíneas, un tiempo quirúrgico inferior, la visualización directa de la uretra membranosa y del cuello vesical que facilita la anastomosis y la disminución del tiempo de hospitalización (Lepor, 2000) (Harris, 2002). Lepor observó, en su serie de prostatectomías radicales retropúbicas, una tasa de pérdida sanguínea, tiempo quirúrgico, facilidad en la anastomosis vesicouretral y tiempo de hospitalización superponible a los publicados con el abordaje perineal por otros autores (Lepor, 2000).

Boccon-Gibod y cols en un estudio retrospectivo no randomizado comparó la incidencia de márgenes quirúrgicos positivos en 94 pacientes sometidos a una prostatectomía radical perineal o retropúbica por un cáncer de próstata clínicamente localizado (estadio T1-T2). La incidencia global de márgenes quirúrgicos positivos y los índices de progresión bioquímica fueron similares en ambos abordajes. Sin embargo, en los pacientes con tumores confinados al órgano, los márgenes positivos inducidos quirúrgicamente fueron más frecuentes en el abordaje perineal (43% vs 29%), y se asociaron a un riesgo superior de progresión bioquímica (30%) (Boccon-Gibod 1998).

Lance y cols comparó los resultados oncológicos y funcionales en una población similar de 316 pacientes sometidos a una prostatectomía radical retropúbica o perineal por un cáncer de próstata clínicamente localizado. En este estudio no se evidenció diferencia significativa en la tasa de órgano confinado (57% vs 55%), márgenes quirúrgicos positivos (39 % vs 43%) y progresión bioquímica. La incontinencia, impotencia y contractura del cuello vesical no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos. En cambio, sí fue menor el sangrado y los índices de transfusión en la PRP (Lance, 2001).

Sullivan y cols, en un estudio no randomizado, comparó los resultados oncológicos y funcionales de 138 pacientes sometidos a una prostatectomía radical por vía retropúbica o perineal. El 75% de los pacientes de esta serie recibió tratamiento hormonal neoadyuvante antes de la cirugía. No se evidenció entre los dos grupos diferencias en la duración de la intervención, los márgenes quirúrgicos positivos (11,9% vs 11,4%) o la tasa de complicaciones. Las ventajas de la PRP incluyeron una menor pérdida de sangre, una demanda inferior de analgésicos en el postoperatorio y una estancia inferior en el hospital (Sullivan, 2000).

1.2.4. Factores pronósticos

Los factores pronósticos son los instrumentos útiles para determinar las probabilidades reales de progresión o supervivencia que comportan las distintas opciones en el tratamiento del cáncer de próstata clínicamente localizado y localmente avanzado.

El objetivo de la determinación del estadio anatomopatológico es definir la extensión anatómica del tumor y no aporta una información completa respecto al pronóstico tras una prostatectomía radical (Blute, 2001). En consecuencia, los factores relacionados con el pronóstico van más allá del estadio, y quedan por determinar cuáles son los realmente significativos del CaP.

En 1999, bajo los auspicios del Colegio Americano de Patólogos, se celebró la Reunión de Consenso para establecer y estratificar en diferentes categorías los

factores pronósticos del cáncer de próstata, teniendo en cuenta las opiniones de los miembros de la Prostate Working Group (Bostwick, 2000).

La categoría I incluye aquellos factores validados y reconocidos en la literatura médica con utilidad en el manejo clínico de los pacientes con cáncer de próstata. En este subgrupo se encuentran el antígeno prostático específico preoperatorio, el estadio patológico, el Grado histológico y el estado de los márgenes quirúrgicos. La categoría II incluye aquellos estudios clínicos o biológicos cuya importancia queda en estos momentos por validar por estudios estadísticos. En este subgrupo, se encuentran el volumen de cáncer prostático en la biopsia con aguja y en la pieza de prostatectomía radical, los subtipos histológicas de cáncer de próstata y los análisis de DNA ploidía. La categoría III incluye aquellos factores cuyo valor pronóstico no ha sido suficientemente estudiado y demostrado. En este subgrupo se encuentran la invasión perineural, la diferenciación neuroendocrina, la invasión micrometastásica de los ganglios linfáticos, la densidad microvascular, la textura cromatínica, la redondez del núcleo y otros marcadores cariométricos, proliferativos y genéticos.

Recientemente, varios investigadores han combinado múltiples variables clínicas y anatomopatológicas para establecer modelos bioestadísticas de predicción de la progresión bioquímica tras la prostatectomía radical (Partin, 1995) (Kattan, 1999) (Stamey, 2000) (Blute, 2001).

Partin y cols, en una serie de 216 pacientes T2b-T2c, desarrollaron un modelo bioestadístico para predecir el fracaso bioquímico postoperatorio que incorporaba un coeficiente de riesgo relativo que se obtenía en función del PSA preoperatorio, la puntuación de Gleason y el estadio anatomopatológico. Establecieron tres categorías de riesgo: bajo riesgo (supervivencia libre de progresión a los cinco años del 86%), riesgo intermedio (59%) y alto riesgo (30%) (Partin, 1995).

Kattan, en Baylor College, elaboró un modelo para predecir la probabilidad de recurrencia en cada individuo, basado en el PSA preoperatorio, el Gleason total en la pieza quirúrgica, la invasión de la cápsula prostática, la invasión de las vesículas seminales y las metástasis en los ganglios linfáticos utilizando un modelo de regresión proporcional de Cox. Este estudio se validó con otra serie de pacientes del mismo centro (Kattan, 1999).

Stamey y cols proponen una ecuación basada en el PSA preoperatorio y 6 variables morfológicas en la pieza de prostatectomía radical. Las variables independientes asociadas a la progresión tumoral fueron el porcentaje de Gleason 4/5, el volumen tumoral, PSA y el peso de la próstata. En cambio la penetración capsular, el estado de los márgenes quirúrgicos y la invasión de las vesículas seminales no se consideraron variables independientes asociadas a la progresión tras la prostatectomía radical (Stamey, 2000).

Blute, en la clínica Mayo, presentó un modelo basado en la siguiente formula: grado de Gleason +1 (PSA 4 a 10), +2 (PSA 10,1 a 20), +3 (PSA superior a 20), +2 (vesículas seminales positivas), +2 (márgenes positivos), -4 (tratamiento hormonal adyuvante) y -2 (solamente radioterapia adyuvante). Las puntuaciones iban de 1 a 16 con una mediana de 7. Las tasas de supervivencia libres de progresión a los 5 años variaban de un grupo de puntuación a otro. Para el conjunto de pacientes, la supervivencia libre de progresión a los 5 años fue del 32% con puntuaciones superiores a 12 y del 94% con puntuaciones inferiores a 5 (Blute, 2001).

Los pacientes con enfermedad extraprostática limitada y márgenes negativos pueden presentar una supervivencia libre de progresión a los 5 años similar a los pacientes con la enfermedad limitada al órgano. Es decir, el estado de los márgenes quirúrgicos era un potente predictor del fracaso bioquímico y en cambio el efecto de la extensión extraprostática fue mínimo en esta serie. Así un enfermo con un paciente con márgenes negativos, un PSA total preoperatorio de 4 a 10, una puntuación de Gleason de 6 y vesículas seminales negativas tiene una puntuación de progresión GPSM de 7 y una supervivencia libres de progresión del 83% con independencia de la afectación de la cápsula. En cambio un paciente con las mismas características y márgenes positivos tendrá una puntuación de 9 y una supervivencia libre de progresión a los 5 años del 68%.

Roberts, del Johns Hopkins Hospital, desarrolló un modelo multivariante de riesgo proporcional de Cox para identificar a aquellos pacientes con un riesgo elevado de recurrencia precoz después de una prostatectomía radical retropúbica, basado en la siguiente formula: invasión de los ganglios linfáticos (0/1) + 1,43 estado de los márgenes quirúrgicos (0/1) x 1,15 + variación del Gleason (0 a 4) x 0,71 + invasión de vesículas seminales (0/1) x 0,51. Los pacientes con un valor superior a 2,84 (9%) mostraron una proporción de recurrencia a los 3 años del 50% y, por lo tanto, se consideraron de alto riesgo. En este estudio se considero como progresión bioquímica a todo PSA superior a 0,2 ng/ml. Este modelo se validó externamente utilizando los pacientes tratados en la Clínica Mayo (Roberts, 2001).

Se han realizado otros esfuerzos para identificar a aquellos pacientes con un riesgo elevado de recurrencia precoz después de una prostatectomía radical retropúbica que incorporan raza (Bauer 1998) o otros factores inmunohistoquímico: densidad microvascular, p53, retinoblastoma y cromogranin A. (Krupski, 2001).

Las redes neurales artificiales (ANN) son estructuras que procesan información paralela, que imita ciertas características de los sistemas biológicos neurales, y que son capaces de pronosticar el resultado del paciente a través de análisis de los parámetros asociados al tumor (Porter, 2001).

El modelo GENN (Genetically engineered neural networks) está basado en los hallazgos patológicos (Gleason, EEP, estado de los márgenes quirúrgicos),

Edad, Grado nuclear cuantitativo (QNC) y DNA ploidía. Este modelo se desarrolló para predecir la progresión bioquímica en un grupo seleccionado de pacientes con riesgo intermedio después de la prostatectomía radical. Los resultados son superiores a los modelos de regresión logística y los análisis de regresión de Cox. (Potter, 1999).

La búsqueda y reconocimiento de las características celulares que puedan predecir de forma precisa el comportamiento individual de un cáncer de próstata constituye uno de los grandes retos de la anatomía patológica aplicada a los tumores urológicos. Se están empezando a identificar algunos genes que permitirán predecir de forma precisa el comportamiento de un cáncer de próstata determinado. Incluso se están realizando estudios para definir los factores moleculares y celulares que determinan el origen y fenotipo de comportamiento de las lesiones precancerosas (Foster, 1999).

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2

PROSTATECTOMÍA RADICAL RETROPÚBICA O PERINEAL COMO
MONOTERAPIA EN EL CARCINOMA DE PRÓSTATA CLÍNICAMENTE
LOCALIZADO Y LOCALMENTE AVANZADO

2.1. JUSTIFICACIÓN

En el Hospital Ntra. Sra. del Pino de Las Palmas de Gran Canaria realizamos la primera prostatectomía radical retropúbica en el año 1988 y, cuatro años después, en 1992, las primeras prostatectomías radicales perineales. Desde entonces, ésta ha sido una de nuestras líneas de trabajo en el Servicio de Urología a la que hemos aportado, en la medida de nuestras posibilidades, nuestra experiencia tanto a nivel nacional como internacional (Isorna, 1991, 1993, 1994, 1995, 2000, 2001, 2002) (Parra, 1996) (Belón, 1998).

Desde el inicio y posterior difusión de la prostatectomía radical en Europa y simultáneamente en nuestro país, nosotros mostramos interés por este procedimiento quirúrgico e iniciamos también precozmente esta línea de actuación e investigación quirúrgica. Disponemos tras catorce años de experiencia de una serie de más de 300 pacientes.

Para la realización del presente estudio hemos seleccionado los primeros 200 pacientes consecutivos sometidos a una prostatectomía radical que no habían recibido ningún tipo de tratamiento neoadyuvante. Esta actitud, de tratar únicamente mediante cirugía, ha sido para nosotros la pauta sistemática desde el inicio.

En los pacientes que recibieron terapia neoadyuvante y resultaron finalmente operados por nosotros, la terapia hormonal previa se debió a la indicación de otro facultativo antes de acudir a nuestro Servicio, o bien, se indicó en un pequeño grupo de pacientes que tratamos desde el principio, por estar incluidos en estudios multicéntricos randomizados en los que nosotros participamos y que aplicaban neoadyuvancia en alguno de sus brazos; pero como ya hemos mencionado, estos pacientes se excluyeron de este trabajo.

Pensamos que esta serie posee suficientes características de originalidad y sistematización para emprender este estudio: dos abordajes diferentes con un número de casos similar y suficiente para cada uno de ellos, unos criterios de selección homogéneos para cada abordaje desde el comienzo del estudio, un seguimiento

estricto y protocolizado en tiempo suficiente, para un tumor que requiere largos períodos de observación por la lentitud de su evolución.

En la literatura existe un consenso implícito, a la hora de definir las indicaciones de la prostatectomía radical de las que se excluye la enfermedad localmente avanzada. Sin embargo, surgen enormes dudas e imprecisiones cuando se analiza la cuestión en profundidad y extensión.

El primer problema es la dificultad insoslayable de conocer, apriorísticamente, el estadio local en la frontera entre el tumor órgano confinado y el localmente avanzado. Los criterios para definir el estadio clínico, en el momento actual, son muy dispares e imprecisos y en la mayoría de las ocasiones están mal definidos.

Entre los métodos de estadiaje que en los últimos años han venido a iluminar esta cuestión ha surgido la ecografía transrectal, cuyo auténtico valor, como herramienta clínica para definir con exactitud el estadio local, permanece todavía por dilucidar. Uno de nuestros objetivos, desde la incorporación de este método diagnóstico en nuestro Servicio en 1993, ha sido reconocer y precisar mediante signos ecográficos la extensión de los tumores en la próstata.

Dentro de las indicaciones de la prostatectomía radical hemos incorporado, desde el principio, a ciertos pacientes que, aunque en el estudio ecográfico aparentaban afectación extraprostática, ésta se interpretaba como limitada, en la convicción de que en muchos de estos casos el supraestadiaje, que desde un primer momento nos pareció considerable, permitiría rescatar a un grupo de pacientes con cáncer realmente confinado y, por lo tanto, con plenas posibilidades de curación. También nos ha permitido observar la evolución positiva de otro grupo de pacientes que resultó con enfermedad extraprostática en el estudio definitivo de la pieza de prostatectomía, que habían sido correctamente estadiados como clínicamente avanzados, y en los que intencionadamente habíamos indicado cirugía radical o bien que habían sido infraestadiados. Esta imprecisión de los métodos que se utilizan para el estadiaje clínico en cuanto al confinamiento o no del tumor dentro de la glándula, nos permite, cuanto menos, dudar de los criterios restrictivos en la indicación de cirugía; más cuando, en la actualidad, se constata la minimización de la morbimortalidad de la prostatectomía radical en contraste con la sensación de procedimiento de gran riesgo que se le atribuía en los tiempos en que iniciamos este estudio, y, más aún, cuando estamos observando la buena evolución en el tiempo de ese grupo de pacientes con enfermedad extraprostática.

Todas estas intuiciones y observaciones preliminares en una serie quirúrgica, que pretendió ser sistemática desde el principio, con criterios selectivos en el abordaje, nos hacen justificar la realización de este trabajo.

2.2. OBJETIVOS

1. Valorar los métodos de estadiaje clínico (tacto rectal, PSA, ecografía transrectal), conocer sus interrelaciones y establecer su precisión (correlación entre los métodos de estadiaje clínico e histológicos) en nuestro Servicio.
2. Establecer la efectividad de la prostatectomía radical en los pacientes con enfermedad localmente avanzada pT3a.
3. Identificar qué pacientes con un estadio clínico T3a, que implícitamente se ven excluidos en la actualidad de la indicación de prostatectomía radical, se pueden beneficiar de ella y por tanto establecer su indicación.
4. Establecer los límites y posibilidades de la prostatectomía radical para el cáncer de próstata clínicamente localizado y localmente avanzado. Para ello nos proponemos analizar y evaluar los parámetros clínicos y anatomopatológicos que, aisladamente o en combinación, producen un efecto significativo sobre la supervivencia y la progresión bioquímica.
5. Comparar el abordaje retropúbico y perineal en el carcinoma de próstata clínicamente localizado y localmente avanzado, analizando los resultados oncológicos y funcionales.
6. Evaluación inicial de nuestra pauta de bloqueo hormonal intermitente diferido, como tratamiento de primera línea en los pacientes con progresión bioquímica.

MATERIAL Y MÉTODOS

3

PROSTATECTOMÍA RADICAL RETROPÚBICA O PERINEAL COMO
MONOTERAPIA EN EL CARCINOMA DE PRÓSTATA CLÍNICAMENTE
LOCALIZADO Y LOCALMENTE AVANZADO

3.1. PACIENTES

3.1.1. **Ámbito**

El Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín, anteriormente Hospital Nuestra Señora del Pino al cual sustituyó, es ya desde entonces Clínico Universitario, vinculado mediante convenio a la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Además de prestar docencia pregraduada, el Hospital esta acreditado como unidad docente postgraduada por el Consejo Nacional de Especialidades, y cuenta con Residentes en formación por los cauces legales preceptivos desde que asumió dicha capacidad. También desarrolla una notable actividad de investigación clínica. Es decir, se trata de un Hospital que ha pretendido cumplir el imperativo legal vigente para los hospitales públicos españoles de similares características, de ejercer una función docente e investigadora además de la preceptiva labor asistencial.

El Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín es el centro de referencia de toda el área norte de la Isla de Gran Canaria y Lanzarote.

3.1.2. **Serie de pacientes**

En esta serie se incluyen todos los pacientes operados consecutivamente de Prostatectomía radical, desde el inicio de dicho procedimiento en Julio de 1988 en el Hospital Ntra. Sra. Del Pino, actual Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín, hasta completar los 200 casos tratados únicamente con cirugía en Mayo 2001. Todos los pacientes han sido operados por los mismos cirujanos (S.I.M.R. y J.B.L.T). De este estudio, fueron excluidos todos los pacientes que, por distintos motivos durante ese período habían recibido cualquier terapia neoadyuvante. En total se trata de 28 pacientes a los que se había administrado neoadyuvancia bien por haber sido incluidos en un protocolo multicéntrico (Pro PR 92 de Abbott)

correspondiendo 9 pacientes al brazo B, que incluía neoadyuvancia; y en los 19 casos restantes, cuando los pacientes habían requerido nuestra asistencia, ya les habían indicado e iniciado la terapia neoadyuvante. La indicación de neoadyuvancia nunca fue indicada por nosotros por considerarla apriorísticamente inadecuada, y sólo la hemos aceptado dentro de estudios randomizados multicéntricos.

La edad media fue de 62,4 años con un rango que osciló entre un mínimo de 47 y un máximo de 74 años. De los 200 pacientes el 26,5% tenían menos de 60 años y el 2% una edad superior a los 70 años.

Tabla 2. Serie de pacientes. Grupos de Edad

EDAD				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
40-49	4	2,0	2,0	2,0
50-59	49	24,5	24,5	26,5
60-70	143	71,5	71,5	98,0
71-74	4	2,0	2,0	100,0
Total	200	100,0	100,0	

La vía retropúbica (PRR) se utilizó en 99 (49,5%) casos y, en 101 (50,5%), la vía perineal (PRP); de estas últimas, 8 fueron acompañadas de linfadenectomía laparoscópica en las etapa inicial del abordaje perineal en nuestro servicio y 93 fueron PRP “alone”. A todos los pacientes a los que se les realizó una prostatectomía radical retropúbica, se les efectuó linfadenectomía ilioobturatriz bilateral de estadiaje.

Después de la prostatectomía radical, no se utilizó en ningún caso radioterapia adyuvante o bloqueo hormonal inmediato. En todos los casos se mantuvo una conducta expectante y sólo en los casos de recidiva tumoral con un valor de PSA > 4 ng/ml se inicio bloqueo hormonal intermitente diferido.

3.2. PROCEDIMIENTOS

3.2.1. Diagnósticos

La evaluación prequirúrgica para establecer el estadio clínico (clasificación TNM 1997) consistió en el tacto rectal, PSA y ecografía transrectal. La determinación de PSA se realizó sobre muestras de suero recogidas antes de la biopsia de

próstata. En los primeros 10 pacientes de nuestra serie no disponíamos todavía de transductor ecográfico transrectal, por lo que el estadiaje clínico se realizaba mediante TR, ecografía abdominal y PSA, que se introdujo a partir del quinto paciente. Aclaramos que, para el análisis de datos de nuestra serie, siempre que nos referimos al PSA, estamos manejando 196 pacientes, y 190 cuando se trata de la ecografía transrectal.

La ecografía transrectal se utilizó para definir el tamaño de la próstata, la ecoestructura, realizar biopsia sextantes e identificar selectivamente regiones hipoeoicas en las que practicar una biopsia ecodirigida. Asimismo, se utilizó para definir la afectación extracapsular, con el fin de seleccionar sólo los pacientes con afectación focal. Los criterios ecográficos para definir la infiltración de la cápsula fueron la interrupción o distorsión de la cápsula o la afectación extraprostática uni ó bilateral. Los signos ecográficos para definir la invasión de las vesículas seminales fueron la asimetría, dilatación y pérdida del ángulo prostatoseminal. En los casos con sospecha de invasión de las vesículas efectuamos una biopsia selectiva de las vesículas seminales.

Basándonos en los datos ecográficos establecimos los siguientes subgrupos:

- Tumor detectado como hallazgo fortuito mediante biopsia (T1c ecográfico).
- Órgano confinado (\leq T2 ecográfico).
- Imágenes de extensión extraprostática mínima ó localizada (T3a mínimo ecográfico).
- Imágenes de extensión masiva (T3a masivo ecográfico).
- Imágenes de extensión a las vesículas seminales (T3b).

El diagnóstico histopatológico del cáncer prostático se realizó mediante el estudio del tejido prostático obtenido a través de biopsia prostática con control ecográfico en la mayoría de las ocasiones. La puntuación histológica se estableció mediante el sistema de gradación de Gleason (Deshmurkh 1998).

La gammagrafía ósea se realizó de forma selectiva en pacientes con PSA > 20 o Gleason \geq 8. No se realizó un CT para establecer el estadiaje clínico preoperatorio; sólo utilizamos CT durante el seguimiento de los pacientes en progresión, según pautas de seguimiento que luego especificaremos en el epígrafe correspondiente.



3.2.2. Terapéuticos

3.2.2.1. Técnica quirúrgica

A continuación describimos la técnica quirúrgica según los dos abordajes utilizados en nuestro Servicio. En el abordaje retropúbico existen escasas diferencias con la técnica utilizada en la mayoría de los centros. En cambio, en el abordaje perineal hemos ido desarrollando sucesivas modificaciones, manteniendo estrictamente los criterios de la cirugía oncológica, con el fin de reducir la morbilidad e incrementar y reducir el tiempo de restauración de la continencia y potencia.

3.2.2.1.1. *Prostatectomía radical retropúbica*

En este abordaje es preceptiva la linfadenectomía, pues no se justifica evitarla utilizando el mismo campo quirúrgico, dada su mínima morbilidad cuando es reglada y reducida. Los límites de disección de los ganglios linfáticos pélvicos, en el abordaje reducido, son la vena iliaca interna, la bifurcación de la arteria iliaca primitiva y el nervio obturador. Habitualmente se preservan los vasos obturadores.

Una vez completada la disección ganglionar, en los casos los que no existe infiltración macroscópica, se continúa con la prostatectomía radical. En casos seleccionados incluso con metástasis linfáticas proseguimos la intervención. Está por ver el valor terapéutico de la exéresis de metástasis ganglionares en este tumor, ya que hemos observado, en algún caso con más de un ganglio afectado, recidivas tan tardías como llegar a 8 años sin aplicar terapia adyuvante. Nuestro criterio de proseguir intervención una vez conocida, por la biopsia peroperatoria, la afectación ganglionar metastásica, es cada vez menos restrictivo dada la buena evolución no esperada de los pacientes con N+, así como el cambio de percepción de la gravedad al constatar una baja morbilidad en la indicación de prostatectomía radical y el beneficio psicológico a un paciente que una vez despierto conoce que se le extirpó el órgano tumoral. Actualmente proseguimos la intervención a menos que constatemos una metastatización difusa, o macroscópica y múltiple, y la oposición de la familia una vez consultada.

La fascia endopélvica se abre medialmente con la finalidad de conseguir un plano avascular extracapsular y, a continuación, la incisión se extiende hasta el ligamento puboprostático anteriormente. Los músculos elevadores del ano se apartan y se continúa con la disección roma de la cara lateral de la próstata hasta visualizar el vértice por debajo del complejo venoso dorsal. Identificamos y seccionamos los ligamentos puboprostáticos en el punto de su inserción en el pubis.

Se han descrito varias técnicas para controlar el complejo dorsal y reducir el sangrado. Este se secciona habitualmente tras pasar dos o tres ligaduras hemostáticas con un *clamp* en ángulo recto de McDougall, en el plano avascular entre el complejo dorsal y la uretra, con la precaución de que las ligaduras distales circunden el complejo dorsal por encima de la uretra.

En estos momentos deberíamos de visualizar la unión uretroprostática, los haces neurovasculares que discurren a ambos lados de la uretra y los pedículos vasculares prostáticos inferiores. Estos se ligan o se claman y se seccionan. En los casos de una prostatectomía con preservación de la potencia, liberamos la zona apical prostática tras seccionar la fascia pélvica, desarrollando un plano roma retrógrado, inmediato a la superficie prostática interno a la fascia interna del elevador del ano en vecindad íntima al plexo venoso, prolongándolo mediante sección cruenta hacia la superficie posterior prostática, donde se desarrolla otro plano roma, intentando así preservar extraprostáticamente el teórico trayecto de los haces neurovasculares que los desplazamos posterolateralmente.

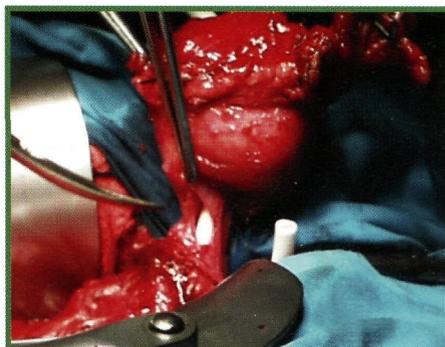
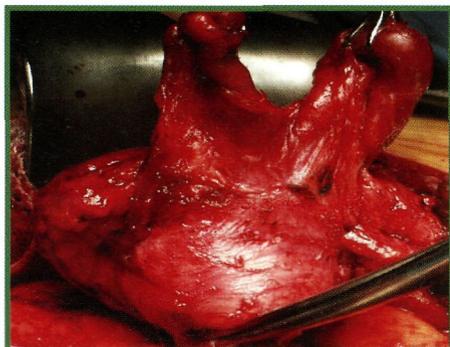
Aislamos la uretra con un *clamp* en ángulo recto muy próximamente a la próstata, para preservar todas las estructuras circundantes y evitar tras su sección la lesión de un ápex prominente, que es una variante anatómica a tener en cuenta para conseguir la integridad de la pieza, y evitar márgenes en el tejido residual apical.

Seccionamos medialmente el músculo rectouretral a nivel yuxtaapical, desarrollando de forma roma el espacio entre la próstata y la cara anterior del recto para definir los pedículos laterales de la próstata, que controlamos con clips metálicos o ligaduras.

Tras el ascenso por la cara posterior prostática practicamos la disección y apertura de la fascia de Denonvilliers, a fin de descubrir las vesículas seminales y la porción ampular del conducto deferente. Una vez penetrado este “estuche” conectivo que envuelve las vesículas se liberan de forma roma traccionando mediante *clamps* de Babcock finos hasta liberarlas totalmente, y sólo ligar los finos pedículos vasculares de los que quedan pendientes en los vértices, y, a veces, también otros penetrando hacia la base de las mismas. La disección del conducto deferente desde el borde medial de la vesícula seminal nos facilita la exposición y posterior extirpación de las vesículas. De esta forma conservamos la atmósfera conectiva perivesicular que consideramos de importancia para preservar la potencia.

La disección del cuello de la vejiga la abordamos posteriormente retrayendo las vesículas seminales y los conductos deferentes cranealmente con los *clamp* de Babcock. Con ello conseguimos el plano de clivaje correcto y, por tanto, una mejor conservación de las fibras musculares del cuello. Toda esta disección la comenzamos con bisturí eléctrico y continuamos de forma roma. Finalizamos en el momento en el que se identifica sólo la unión del cuello de la vejiga con la próstata. Esta maniobra es más fácil de realizar en los casos sin lóbulo medio.

Fig. 4 y 5. PRR. Abordaje posterior del cuello vesical.
Tracción de las vesículas seminales



La disección del cuello de la vejiga, mediante esta forma de abordaje, raramente nos obliga a reconstruir el cuello vesical. Procedemos a la eversión de la mucosa vesical. Con ello aseguramos el contacto de mucosa con mucosa y se minimiza el riesgo de estenosis.

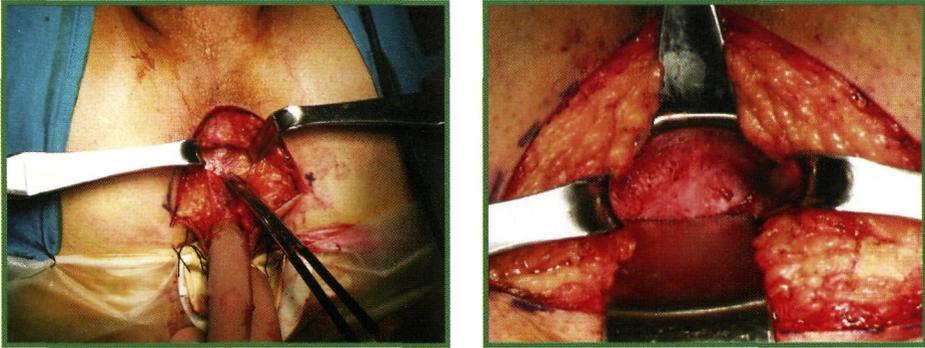
A continuación procedemos a efectuar la anastomosis con 6 puntos. Antes de proceder al cierre de los puntos de aproximación introducimos la sonda dentro de la vejiga. Colocamos un drenaje aspirativo y procedemos finalmente al cierre de la herida.

3.2.2.1.2. Prostatectomía radical perineal

La técnica fue descrita por Young en el año 1905. Weldon y Tavel en 1988 adaptaron al abordaje perineal, la técnica descrita por Walsh para preservar las bandeletas neurovasculares en la prostatectomía radical retropúbica (Weldon 1988). A continuación describimos la técnica de PRP con las modificaciones aportadas por nosotros. En un intento de conseguir la inmediata recuperación, y evitar al máximo las alteraciones de la musculatura perineoanal y esfinteriana, realizamos una aproximación a la próstata que denominamos “abordaje perineal miofiláctico”. Este consiste en la penetración hasta la cara posterior prostática mediante dilaceración roma de todos los planos musculares tras la incisión única y mínima del tendón central del periné. Una vez en cara posterior prostática se inicia una incisión medial de la fascia de Denonvilliers, que se prolonga hasta la depresión transversal rectoprostática, donde mediante una incisión transversal muy cuidadosa de una segunda fascia se penetra en el “estuche” de las vesículas seminales que, si es posible, se liberan ya en ese momento. Después, volviendo a la cara posterior prostática, se desarrolla un plano romo a ambos lados, preservando

y rechazando las bandeletas, que se prolonga en dirección apical liberando la cara anterior prostática, evitando los ligamentos puboprostáticos y las venas del plexo venoso anterior. La uretra se rodea yuxtaapicalmente, evitando su liberación para preservar al máximo la musculatura que interviene en el mecanismo esfinteriano.

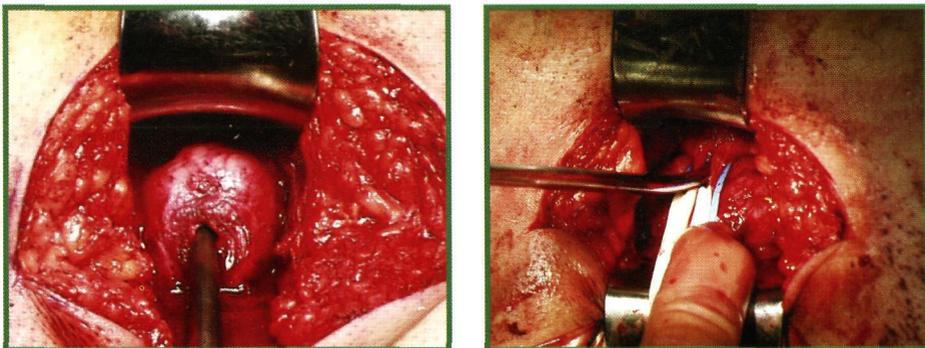
Fig. 6 y 7. PRP. Inicio del abordaje miofiláctico con mínima sección del tendón del núcleo central del periné



Es entonces cuando procedemos a la sección de la uretra, completando la liberación de la cara anterior prostática e iniciando en forma roma la liberación del cuello de la vejiga, que se prosigue posteriormente, si es posible, en toda su circunferencia para proceder mediante un corte único a la sección de su mucosa.

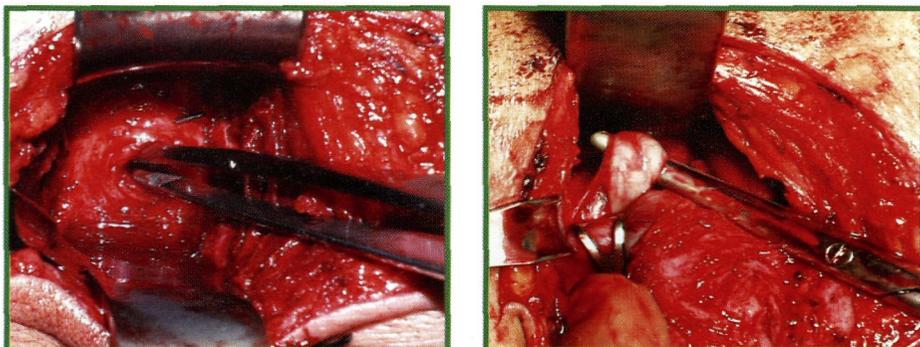
La disección y sección de los eyaculadores y la separación roma de las vesículas, realizada ahora si no estuviera ya completada, nos permite la sección de los pedículos vasculares posteriores prostáticos, completando la exéresis en bloque de la próstata con sus vesículas seminales

Fig. 8 y 9. PRP. Sección con tijera de la mucosa del cuello vesical tras la liberación roma de las fibras circulares del mismo



Una vez identificados los orificios ureterales, se procede a la eversión de la mucosa vesical con puntos sueltos de cagut 4/0. Con ello se asegura el contacto de mucosa con mucosa y se minimiza el riesgo de estenosis.

Fig. 10 y 11. PRP. Cuello vesical mostrando fibras circulares y disección del conducto eyaculador



Para efectuar la anastomosis se utilizan 6 puntos de Vicryl 3/0. Se comienza por la sutura vesical posterior en uno de los lados, seguida a continuación de la sutura lateral y anterior de ese mismo lado. En el lado contralateral se sigue el mismo procedimiento. A continuación las suturas se pasan por sus correspondientes posiciones en la uretra. Antes de proceder al cierre de los puntos de aproximación, se introduce la sonda dentro de la vejiga. Es importante, en esos momentos la ausencia de tracción en la aproximación de los puntos. Se coloca un drenaje aspirativo y se procede finalmente al cierre de la herida.

3.2.2.2. Indicaciones de la Prostatectomía radical

Cuando realizamos las primeras prostatectomías no disponíamos en nuestro servicio del PSA ni de la ecografía transrectal. La indicación que establecimos en aquel momento para la PR era: $\leq T2$ y una expectativa de vida >10 años.

La indicación fue evolucionando, en cierto modo, al darnos cuenta de la enorme dificultad de conocer con precisión el estadio clínico en el que se encontraba el tumor en esa frontera imprecisa que es el órgano confinamiento. Por otro lado, al disponer del PSA, no le concedimos valor por sí mismo para limitar la PR, aunque pronto observamos que los valores muy elevados se asociaban a márgenes positivos con extensión masiva y metástasis en los ganglios linfáticos.

Al introducir en nuestro servicio la ecografía transrectal, pretendimos establecer criterios morfológicos sobre la extensión tumoral y decidimos otorgar un estadio

según los datos ecográficos. De esta forma establecimos los siguientes: tumor detectado como hallazgo fortuito mediante biopsia (T1c ecográfico), órgano confinado (\leq T2 ecográfico), imágenes de extensión extraprostática mínima o localizada (T3a mínimo ecográfico) e imágenes de extensión masiva (T3a masivo ecográfico). Con estos criterios ampliamos la indicación de la PR: \leq T3a mínimo, paciente $<$ 74 años o expectativa de vida $>$ 10 años e incluso posteriormente, a medida, que comprobamos la buena tolerancia y bajísima morbimortalidad de la intervención, ampliamos la indicación de forma “compasiva” a algunos pacientes muy jóvenes con enfermedad clínicamente más avanzada.

3.2.2.2.1. *Prostatectomía radical perineal*

La PRP sin linfadenectomía, se realizó en aquellos pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado o con afectación extraprostática mínima o limitada ecográficamente, con valores preoperatorios de PSA \leq 10 ng/ml y una puntuación de Gleason \leq 7 en la biopsia, en un intento de ser mínimamente agresivos, manteniendo la radicalidad oncológica. (Isorna 1994, Parra 1996). En los últimos años, hemos incorporado selectivamente a algunos pacientes obesos.

Excluimos de forma selectiva a los pacientes que cumplieran los criterios de selección pero tenían próstata de gran tamaño $>$ 60 cc ó dificultad para alcanzar la posición de litotomía forzada en la mesa quirúrgica.

3.2.2.2.2. *Prostatectomía radical retropúbica*

La PRR siempre con linfadenectomía, se realizó en aquellos pacientes que no cumplieran los criterios de selección de la PRP sin linfadenectomía. Es decir, aquellos pacientes con valores preoperatorios de PSA $>$ 10 ng/ml o una puntuación de Gleason \geq 8 en la biopsia con independencia del estadio clínico.

También, en una etapa inicial, incluimos preferentemente en esta indicación retropúbica a los pacientes con potencia previa, aunque cumplieran los criterios antedichos para la PRP. En los últimos cuatro años, éste no fue un factor decisivo en la elección del abordaje quirúrgico. En etapas más recientes, también hemos incluido en la indicación de PRR algunos pacientes jóvenes con enfermedad aparentemente más avanzada (T3a masivo ecográficamente) e incluso con sospecha de invasión de las vesículas seminales (T3b), justificando dicha indicación en la ya evidente morbilidad minimizada de la técnica, la posibilidad de sobreestadaje incierta hasta disponer de la información histológica definitiva, y en la especial ansiedad de muchos pacientes que acuden en búsqueda de soluciones resolutivas.

3.2.3 Evaluación histológica de la pieza

La pieza de prostatectomía radical se envió al Servicio de Anatomía Patológica fijada. El fijador utilizado es una solución de formol (formaldehído) al 4% tamponada a $\text{pH}=7$. La pieza permaneció fijada durante 24 horas antes de cortar y procesar.

El manejo de la pieza de prostatectomía por el patólogo comienza, en todos los casos, con la valoración de la integridad de la pieza, registro del peso y medidas y tinción de la superficie externa de la pieza con tinta china. Es más cómodo teñir con tinta china la superficie externa de una glándula seca fijada, y esta técnica reduce la probabilidad de que la tinción penetre por las hendiduras de la pieza y resulte un margen falsamente positivo. Además, es más fácil cortar una próstata bien fijada a intervalos regulares con una mejor preservación de los márgenes quirúrgicos. El procedimiento continúa con la descripción precisa de la localización de las lesiones visibles, sus dimensiones y sus relaciones con los márgenes de resección y las vesículas seminales.

El método que seguimos nosotros consiste en incluir en parafina y tinción de hematoxilina-eosina por separado el cuello vesical, el ápex (haciendo secciones perpendiculares) y después cortes transversales o circunferenciales de todo el órgano, según el eje ápex-cuello manteniendo siempre la orientación, de unos 3-4 mm obteniéndose de 8 a 11 niveles. Incluimos por separado las vesículas seminales y eyaculadores.

Otro dato de gran importancia y trascendencia al procesar la muestra es conocer la relación del tumor con la cápsula y el límite de resección quirúrgica. En ocasiones este dato es difícil de evaluar, ya que las glándulas neoplásicas pueden ponerse en contacto con la superficie de la pieza sin que exista afectación del tejido periprostático, bien porque el cirujano incindió involuntariamente la cápsula o porque el fino tejido periprostático pudo denudarse en las maniobras quirúrgicas o en la manipulación del patólogo, o bien porque el tumor esté en el límite del órgano, sin solución de continuidad con la estructura anatómica adyacente como ocurre en la unión entre el ápex y la uretra.

La invasión de las vesículas seminales se define cuando el tumor penetra en su capa muscular. Se definen tres rutas en la invasión de las vesículas seminales: la extensión del tumor fuera de la próstata en la base de la glándula, en el tejido vesicular periseminal, con la subsiguiente invasión de la pared de la vesícula seminal; la invasión de las vesículas desde los conductos eyaculadores y las metástasis discontinuas en la propia vesícula seminal. En nuestro caso no se definió la extensión ni longitud de la invasión.

En nuestro caso ha sido prioritario el conocimiento de la extensión de los márgenes. Desde el punto de vista estructural hemos determinado los márgenes

por localización y extensión. Definimos como margen unifocal a aquel que afecta a un sólo punto de la circunferencia de la glándula, en una sola sección histológica, y que mantiene el criterio de continuidad. En cambio, definimos como márgenes multifocales a aquellos que afectan a más de un punto de la circunferencia de la glándula o aparece en más de una sección histológica o no cumple con el criterio de continuidad y, masivos, aquellos que afectan a más de un punto de la circunferencia de la glándula en varias secciones histológicas con o sin criterio de continuidad.

3.2.4. Seguimiento

El protocolo de seguimiento consistió en la evaluación clínica y determinaciones de PSA cada 3 meses el primer año, cada 6 meses el segundo año y anualmente a partir del tercer año.

Se realizó una actitud sistemática en todos los pacientes. En ningún caso utilizamos la radioterapia ni el BAC en pauta precoz, independientemente de los factores pronósticos observados en el estudio definitivo de la pieza de prostatectomía (EEP, pT3b, pT4, márgenes positivos, Gleason \geq 8, pN1). Los pacientes no recibieron ningún tipo de tratamiento y permanecieron monitorizado a intervalos regulares de tiempo (3-6-12 meses) hasta que el PSA ascendió por encima de un punto de corte establecido previamente (4 ng/ml).

En los casos con progresión bioquímica (PSA $>$ 0,3 ng/ml en dos controles repetidos) se repitió el PSA cada 4 meses, se realizó ecografía transrectal, biopsia de anastomosis, gammagrafía ósea y CT, y se siguió vigilancia sin establecer ningún tipo de tratamiento. Estas mismas pruebas se repitieron cuando la cifra de PSA alcanzó los 4 ng/ml. Sólo cuando la cifra de PSA superó los 4 ng/ml, y tras realizar una gammagrafía ósea, CT y biopsia de anastomosis, se inicio el bloqueo hormonal intermitente diferido (BHID) con agonistas de la LHRH y antiandrógeno durante nueve meses. A lo largo de ese período se repitió en dos ocasiones un estudio analítico para la cuantificar el Nadir de PSA. Los períodos libres de tratamiento se determinaron en razón de las cifra de PSA, cuando la cifra de PSA superó nuevamente los 4 ng/ ml se inicio el siguiente ciclo y así sucesivamente.

En caso de considerar que se ha establecido hormonorresistencia al constatar el fracaso terapéutico de alguno de los ciclos de BHI (aparición de signos clínicos de metástasis: dolor, etc. o no alcanzar un nadir de PSA inferior a los 4 ng/ml), repetimos la gammagrafía y CT para precisar el nivel de la recidiva y partir de datos objetivos de cara a establecer terapias de segunda línea.

Se determinó la testosterona antes de iniciar los ciclos de BHI y, acompañando a la petición de PSA, posteriormente.

3.3. METODOLOGÍA DE ESTUDIO

3.3.1. Definiciones

La determinación del estadio clínico del cáncer de próstata se basa principalmente en el tacto rectal (TR) y ecografía transrectal. En nuestro caso, el tacto rectal sirvió como complemento para la detección del tumor que posteriormente fue biopsiado mediante ecografía transrectal. El estadio clínico definitivo se estableció, una vez confirmada la naturaleza tumoral por la histología, mediante la información apreciada por la ecografía. Un tumor detectado en uno o ambos lóbulos mediante punción biopsica (por ejemplo a consecuencia de un PSA elevado), pero no palpable o visible por técnica de imagen se clasifica como T1c. El tumor limitado a la próstata que afecta a uno o a los dos lóbulos y que no se extiende a través de la cápsula se clasifica T2. Si hay evidencia de induración más allá del borde lateral de la próstata o irregularidades por encima de la próstata y se extiende a través de la cápsula prostática se clasifica T3.

Criterios ecográficos

La ecografía transrectal se utilizó para definir el tamaño de la próstata, la ecoestructura, realizar biopsia sextantes e identificar selectivamente regiones hipoeicoicas en las que practicar una biopsia ecodirigida. Asimismo, se utilizó para definir la afectación extracapsular, con el fin de seleccionar, sólo los pacientes con afectación focal. Los criterios ecográficos para definir la infiltración de la cápsula fueron la interrupción o distorsión de la cápsula o la afectación extraprostática uni o bilateral. Basándonos en los datos ecográficos, establecimos los siguientes subgrupos: tumor detectado como hallazgo fortuito mediante biopsia (T1c ecográfico), órgano confinado (\leq T2 ecográfico), imágenes de extensión extraprostática mínima o localizada (T3a mínimo ecográfico), imágenes de extensión masiva o difusa (T3a masivo ecográfico) e imágenes de extensión a las vesículas seminales (T3b ecográfico).

Clasificación clínicopatológica

Hemos agrupados los datos de la ecografía transrectal y el tacto rectal para establecer el estadio clínico definitivo. El cáncer de próstata clínicamente localizado es aquel que se encuentra confinado a la glándula prostática. Esta situación clínica corresponde a los estadios T1 y T2 de la clasificación TNM de 1997 de la

UICC. El cáncer de próstata localmente avanzado se define como aquel tumor que se extiende fuera de la próstata con perforación de la cápsula prostática y/o invasión de las vesículas seminales y corresponde al estadio T3 de la clasificación TNM de 1997 de la UICC (Sobin, 1997).

Clasificación histológica de Gleason

En el sistema de Gleason, la diversidad de patrones histológicos se manejó asignando un grado “primario” al patrón dominante y un grado “secundario” al patrón correspondiente al área que le sigue en magnitud. Los grados primarios y secundarios, con una cantidad similar en los tumores con un patrón puro, se suman para obtener una puntuación definitiva. Dado que existen cinco grados, la puntuación comprende nueve intervalos entre dos y diez (Deshmurkh, 1998).

Márgenes quirúrgicos

Se definió como márgenes quirúrgicos positivos a la extensión del tumor hasta la superficie entintada de la pieza de prostatectomía. Desde el punto de vista estructural hemos determinado los márgenes por localización y extensión. Definimos como margen unifocal a aquel que afecta a un sólo punto de la circunferencia de la glándula, en una sólo sección histológica, y que mantiene además el criterio de continuidad. En cambio, definimos como márgenes multifocales a aquellos que afectan a más de un punto de la circunferencia de la glándula o aparece en más de una sección histológica o no cumple con el criterio de continuidad, y masivos aquellos que afectan a mas de un punto de la circunferencia de la glándula en varias secciones histológicas con criterio de continuidad en al menos una de ellas.

Progresión bioquímica, recidiva local, locoregional y diseminación

La progresión bioquímica se definió como la elevación del PSA, postoperatoriamente, por encima de 0.3 ng/ml en al menos dos controles. El análisis de PSA se realizó según la técnica de Hybritech tandem-R con un rango de referencia para el nivel sérico normal de PSA 0-4 ng/ml. La recidiva clínica se definió por existencia de biopsias positivas en el área perianastomótica o por la evidencia de extensión metastásica.

La recidiva local se define como presencia de tejido tumoral a nivel de anastomosis, o en la pelvis menor. Se diagnostica mediante la confirmación histológica de biopsia realizada en la zona de la anastomosis vesicouretral, y en su caso de la masa

detectada en esa zona bien por CT o ecografía, y en su caso endoscópicamente si es de asiento intravesical, en cuyo caso también puede obtenerse mediante RTU.

La recidiva locoregional se define como la aparición de masas en zona parailíca, correspondientes a adenomegalias aparecidas de novo y diagnosticadas mediante CT tras confirmación de progresión bioquímica.

La diseminación se define como confirmación de metástasis a distancia bien óseas, linfáticas pararegionales, en órganos blandos abdominales, pulmonares, intracraneales o cutáneas. Para ello se realizaron las siguientes exploraciones: Exploración clínica, gammagrafía ósea y CT.

Continencia y potencia

Se definieron como continentes los pacientes totalmente libres, durante todo el tiempo y en cualquier circunstancia del uso de material absorbente, y se consideraron potentes aquellos pacientes que presentaban erecciones mantenidas y eran capaces de conseguir la penetración y el orgasmo sin necesidad de métodos complementarios, independientemente del número y la frecuencia de las erecciones. Se excluyeron al evaluar la restitución de la potencia aquellos con un seguimiento inferior a los doce meses.

3.3.2. Datos recogidos de la muestra

A partir de la base de datos File Maker, diseñada para el presente estudio y en la que se registran la totalidad de las prostatectomías radicales realizadas en el Hospital General de Gran Canaria (antiguo Hospital Ntra. Sra. del Pino), se extrajeron 56 datos para cada uno de los 200 pacientes analizados.

3.3.2.1. Datos generales y demográfico

Edad (variable cuantitativa continua), **Grupos edad** (variable cuantitativa discreta).

Tacto rectal (variable cualitativa ordinal): T1c-T2a-T2b-T3a-T3b valorado mediante exploración digital.

PSA (variable cuantitativa continua y discreta): $PSA \leq 10$ vs $PSA \geq 10$, $PSA \leq 20$ vs $PSA \geq 20$.

Gleason (variable cualitativa ordinal): Gleason ≤ 4 , Gleason 5-7, Gleason ≥ 8 .

Estadaje ecográfico (variable cualitativa ordinal): T1-T2a-T2b-T3a-T3b.

Volumen prostático (variable cuantitativa continua): cuantificado mediante ecografía transrectal.

DPSA (variable cuantitativa continua): relación entre la cifra de PSA y el volumen prostático medido con ecografía transrectal.

Potencia sexual previa a la cirugía (variable cualitativa dicotómica): SÍ/NO.

Neoadyuvancia (variable cualitativa dicotómica): SÍ/NO.

3.3.2.2. Datos de la cirugía

Abordaje quirúrgico: (variable dicotómica): prostatectomía radical retropúbica (PRR) vs prostatectomía radical perineal (PRP).

Fecha de intervención: fue considerada como la fecha de entrada del paciente en el estudio con vistas al seguimiento.

Tiempo quirúrgico (variable cuantitativa discreta): fue considerado desde el momento de la incisión al cierre de la herida quirúrgica.

Pérdidas sanguíneas (variable cuantitativa continua): durante la intervención quirúrgica cuantificada en centímetros cúbicos (cc).

Transfusión sanguínea (variable cuantitativa discreta).

3.3.2.3. Datos patológicos

Tipo histológico (Variable categórica).

Gleason (variable cualitativa ordinal): Gleason ≤ 4 , Gleason 5-7, Gleason ≥ 8 .

Márgenes quirúrgicos (variable cualitativa dicotómica): SI/NO.

Localización y extensión de los márgenes quirúrgicos (variable cualitativa ordinal): márgenes negativos, positivos unifocales, positivos multifocales y positivos masivos.

Infiltración perineural y vascular (variable cualitativa dicotómica): SÍ/NO.

Afectación de los ganglios linfáticos (variable cualitativa ordinal): Nx- pN0-pN1.

PIN (variable cualitativa ordinal): NO, I, II, III.

Estadio patológico (variable cualitativa ordinal): pT2a, pT2b, pT3a, pT3b, pT4.

3.3.2.4. Seguimiento

Estancia posoperatoria (variable cuantitativa discreta): días desde el día de la intervención hasta el día del alta de la planta de hospitalización.

Días de sonda (variable cuantitativa discreta): días, desde el día de la intervención hasta el día de la retirada de la sonda uretral.

Complicaciones inmediatas y tardías (variables categóricas).

Recuperación de la continencia y potencia (variable cualitativa dicotómica): SÍ/NO.

Progresión bioquímica, local y sistémica (variable cualitativa dicotómica): SÍ/NO.

Supervivencia global, relacionada con la enfermedad y libre de progresión (variable cualitativa dicotómica): SI/NO.

Bloqueo hormonal intermitente (variable cualitativa dicotómica): SÍ/NO.

Numero de Ciclos (variable cuantitativa discreta): número de ciclos de BHID utilizados en cada un de los pacientes incluidos en este estudio.

Intervalos libres (variable cuantitativa discreta): períodos libres de tratamiento hormonal en pacientes incluidos en la pauta de BHID.

3.3.3. Estudio estadístico

El presente estudio se ha realizado con el paquete estadístico SPSS/PC 11.0.1 (2001) para Windows.

El estudio se inició con el análisis descriptivo de la muestra. Las variables cuantitativas fueron tratadas analizando los índices de centralización y dispersión: media aritmética, desviación típica y error estándar de la media. Las variables cualitativas o categóricas se trataron analizando la frecuencia absoluta de la aparición de cada una de las categorías, así como las frecuencias relativas. La correlación entre los métodos de estadiaje clínico (PSA, tacto rectal, ecografía transrectal y la puntuación de Gleason) e histológicos (pT, márgenes quirúrgicos e infiltración metastásica de los ganglios linfáticos) fue analizada mediante tablas de contingencia, realizando la prueba Chi-cuadrado de Pearson con la corrección exacta de Fisher cuando fue necesario. Asimismo, para estimar su riesgo se calculó el odd-ratio (OR) bivariente y su intervalo de confianza al 95% (IC95%).

Se estimó mediante un modelo de regresión logística binomial multivariante con el método de pasos delante de Wald, la contribución independiente de las variables con asociación significativa en la estadística bivariente, en la probabilidad de confinamiento del tumor al órgano. Se verificó la bondad de este modelo

mediante el cálculo de la sensibilidad, especificidad y ajuste global del mismo. En dicho modelo se estimó el OR y su IC 95% para valorar el riesgo independiente de las variables explicativas.

El análisis de la supervivencia global, supervivencia relacionada con la enfermedad y libre de progresión bioquímica se realizó con el método Kaplan-Meier. Se contrastó las diferencias de las curvas de supervivencia en función de los parámetros del estudio preoperatorio, los datos quirúrgicos y el estudio anatómico-patológico mediante el test *log-rank*. El poder estadístico ($1-\beta$) es un recurso estadístico-inferencial para potenciar la significación estadística de un test. Cuando un estudio da lugar a resultados no significativos, es importante calcular el poder estadístico del test empleado en detectarla; para determinar si esa falta de significación es verdadera o no. En tal sentido, se trata de añadir el poder estadístico a la significación estadística para valorar el test.

El análisis de supervivencia a la progresión multivariante se efectuó mediante el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. De esta forma se valoró la contribución independiente de cada variable explicativa al tiempo de supervivencia a la progresión, estimándose el riesgo relativo (RR) de las variables predictoras analizadas y su intervalo al 95% de confianza.

En todos los casos se tomó como nivel aceptado de significación el correspondiente a un error alfa (p) $<0,05$.

RESULTADOS

4

PROSTATECTOMÍA RADICAL RETROPÚBICA O PERINEAL COMO
MONOTERAPIA EN EL CARCINOMA DE PRÓSTATA CLÍNICAMENTE
LOCALIZADO Y LOCALMENTE AVANZADO

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes de este estudio fue 4,29 (0-12,9) años y la mediana de 4,18 años.

4.1. EVALUACIÓN DE DATOS CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS

4.1.1. Correlación entre métodos de estadiaje clínico y resultados histológicos

4.1.1.1. PSA

El PSA preoperatorio fue realizado en 196 pacientes, ya que no disponíamos de dicho método cuando se intervinieron los cuatro primeros pacientes. La media PSA preoperatorio, en los pacientes en los que constaba (98%), fue 11,45 ng/ml con un rango entre 1 y 53,5 ng/ml. La mediana fue 8,80 ng/ml. Estos pacientes fueron clasificados en cuatro grupos según el nivel de PSA: < 4 ng/ml, entre 4,1 y 10 ng/ml, entre 10,1 y 20 ng/ml y > 20 ng/ml. En 119 (60,7%) paciente el nivel de PSA fue inferior a 10 ng/ml y en 77 (39,3%) superior.

1. Asociación entre el PSA y el estadio patológico (pT)

De los 196 pacientes en los que disponíamos del PSA y fueron sometidos a una prostatectomía radical por cáncer de próstata, 92 (47%) resultaron confinados al órgano (pT2) y 104 (53%) restantes con enfermedad localmente avanzada. Entre los pacientes con enfermedad localmente avanzada el 63,3% tenían un estadio pT3a.

Independientemente del estadio clínico y grado tumoral, el tumor estaba confinado al órgano en el 60% de los pacientes con un PSA < 4 ng/ml y no se encontró invasión de las vesículas seminales o metástasis linfáticas en ninguno de ellos.

Entre los pacientes con PSA de 4,1 a 10 ng/ml, se mantuvo aproximadamente ese mismo porcentaje de confinamiento al órgano (57,7%), se incrementó la

proporción de pacientes con invasión de las vesículas seminales (6,7%) y no se encontró en ningún caso metástasis linfática.

Tabla 3. Tabla de contingencia entre el PSA y el estadio patológico (pT)

Chi-cuadrado de Pearson. Sig: ,001.

		pT confinado				Total
		pT2	pT3a	pT3b	pT4a	
PSA	0-4	9	6			15
		60,0%	40,0%			100,0%
		9,8%	8,7%			7,7%
4,1-10		60	32	7	5	104
		57,7%	30,8%	6,7%	4,8%	100,0%
		65,2%	46,4%	31,8%	38,5%	53,1%
10,1-20		17	24	7	5	53
		32,1%	45,3%	13,2%	9,4%	100,0%
		18,5%	34,8%	31,8%	38,5%	27,0%
>20		6	7	8	3	24
		25,0%	29,2%	33,3%	12,5%	100,0%
		6,5%	10,1%	36,4%	23,1%	12,2%
Total		92	69	22	13	196
		46,9%	35,2%	11,2%	6,6%	100,0%
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

En cambio, el 25% de los pacientes con PSA > 20 ng/ml tenían una enfermedad confinada al órgano y el 33,3% tenían invasión de las vesículas seminales.

Tabla 4. Tabla de contingencia entre PSA (< 10 ng/ml vs > 10 ng/ml) y estadio patológico (pT)

Chi-cuadrado de Pearson. Sig: ,000.

		pT				Total
		pT2	pT3a	pT3b	pT4a	
PSA	PSA<10	68	36	7	5	116
		58,6%	31,0%	6,0%	4,3%	100,0%
		73,9%	52,2%	31,8%	38,5%	59,2%
PSA>10		24	33	15	8	80
		30,0%	41,3%	18,8%	10,0%	100,0%
		26,1%	47,8%	68,2%	61,5%	40,8%
Total		92	69	22	13	196
		46,9%	35,2%	11,2%	6,6%	100,0%
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

En los pacientes con PSA < 10 ng/ml, 68 (58,6%) tenían el tumor confinado al órgano y 36 (31%) presentaron penetración capsular.

2. Asociación entre el PSA y la puntuación de Gleason

Los datos obtenidos también sugieren que existe una relación entre el PSA y el grado tumoral. De los 196 pacientes, 166 (84,7%) tenían una puntuación de Gleason (5-7) con una proporción constante (aproximadamente 80%) para los rangos de PSA 0 a 4; 4,1 a 10 y 10,1 a 20 ng/ml.

Tabla 5. Tabla de contingencia entre el PSA y Puntuación de Gleason en pieza quirúrgica
Chi-cuadrado de Pearson. Sig: ,002.

PSA		GLEASON			Total
		2-4	5-7	8-10	
0-4		3	12		15
		20,0%	80,0%		100,0%
		37,5%	7,2%		7,7%
4,1-10		4	93	7	104
		3,8%	89,4%	6,7%	100,0%
		50,0%	56,0%	31,8%	53,1%
10,1-20			43	10	53
			81,1%	18,9%	100,0%
			25,9%	45,5%	27,0%
>20		1	18	5	24
		4,2%	75,0%	20,8%	100,0%
		12,5%	10,8%	22,7%	12,2%
Total		8	166	22	196
		4,1%	84,7%	11,2%	100,0%
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 6. Tabla de contingencia entre el PSA (< 10 ng/ml vs > 10 ng/ml) y puntuación de Gleason

Chi-cuadrado de Pearson. Sig: ,016.

		GLEASON			
		2-4	5-7	8-10	Total
PSA	PSA<10	6	103	7	116
		5,2%	88,8%	6,0%	100,0%
		75,0%	62,0%	31,8%	59,2%
	PSA>10	2	63	15	80
		2,5%	78,8%	18,8%	100,0%
		25,0%	38,0%	68,2%	40,8%
Total		8	166	22	196
		4,1%	84,7%	11,2%	100,0%
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

De los 174 pacientes con Gleason ≤ 7, 109 (62,6%) se asociaron a PSA < 10 y 65 (37,3%) a PSA > 10 ng/ml.

3. Asociación entre el PSA y la Extensión de márgenes quirúrgicos

Los niveles de PSA se correlacionaron con la aparición de márgenes quirúrgicos. El 78,5% de los pacientes con PSA < 10 ng/ml se asociaron con la ausencia de márgenes o infiltración unifocal de los bordes quirúrgicos. En el grupo de pacientes con PSA > 10 ng/ml la incidencia de márgenes negativos fue 56,9%, 21,6% unifocales y 21,6 multifocales o masivos.

Tabla 7. Tabla de contingencia entre el PSA (< 10 ng/ml vs > 10 ng/ml) y extensión de márgenes

Chi-cuadrado de Pearson. Sig: ,005.

		EXTENSION MARGEN			
		NEGATIVO	UNIFOCAL	MULTIFOCAL-MASIVO	Total
PSA	PSA<10	66	25	25	116
		56,9%	21,6%	21,6%	100,0%
		71,0%	52,1%	45,5%	59,2%
	PSA>10	27	23	30	80
		33,8%	28,8%	37,5%	100,0%
		29,0%	47,9%	54,5%	40,8%
Total		93	48	55	196
		47,4%	24,5%	28,1%	100,0%
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 8. Tabla de contingencia entre el PSA (< 20 ng/ml vs > 20 ng/ml) y extensión de márgenes

Chi-cuadrado de Pearson. Sig: ,034.

		EXTENSION MARGEN			
		NEGATIVO	UNIFOCAL	MULTIFOCAL-MASIVO	Total
PSA	PSA<20	86	43	43	172
		50,0%	25,0%	25,0%	100,0%
		92,5%	89,6%	78,2%	87,8%
PSA>20	PSA>20	7	5	12	24
		29,2%	20,8%	50,0%	100,0%
		7,5%	10,4%	21,8%	12,2%
Total	Total	93	48	55	196
		47,4%	24,5%	28,1%	100,0%
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

En cambio, en el grupo PSA > 10 ng/ml la tasa de márgenes negativos decreció 23,1% y los márgenes multifocales o masivos se incrementaron 32,9% respecto al grupo de pacientes con PSA < 10. En el grupo de pacientes con PSA > 20 ng/ml la incidencia de márgenes multifocales o masivos fue 50%.

4.1.1.2. Tacto rectal

De total de la muestra, 181 pacientes (90,5%) eran clínicamente localizados (T1-T2) y 19 (9,5%) localmente avanzados (T3a). 68 pacientes (34%) tenían una enfermedad en estadio T1c.

1. Asociación entre el tacto rectal (TR) y el estadio patológico (pT)

De los 68 pacientes en estadio T1c 46 (67,7 %) tenían el tumor confinado al órgano. En los T2b la tasa de confinamiento fue del 30,4% y la infiltración de las vesículas seminales del 26,1%.

Tabla 9. Tabla de contingencia entre estadio clínico con tacto rectal y estadio patológico (pT)

Chi-cuadrado de Pearson. Sig: ,000.

		pT				Total
		pT2	pT3a	pT3b	pT4a	
TR	T1c	46	17	4	1	68
		67,6%	25,0%	5,9%	1,5%	100,0%
		48,9%	24,3%	18,2%	7,1%	34,0%
T2a	T2a	38	38	6	8	90
		42,2%	42,2%	6,7%	8,9%	100,0%
		40,4%	54,3%	27,3%	57,1%	45,0%
T2b	T2b	7	9	6	1	23
		30,4%	39,1%	26,1%	4,3%	100,0%
		7,4%	12,9%	27,3%	7,1%	11,5%
T3a	T3a	3	6	6	4	19
		15,8%	31,6%	31,6%	21,1%	100,0%
		3,2%	8,6%	27,3%	28,6%	9,5%
Total	Total	94	70	22	14	200
		47,0%	35,0%	11,0%	7,0%	100,0%
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

En T3a fueron supraestadiados clínicamente el 15,8% de los pacientes, 31,6% tenían infiltración de las vesículas seminales y 21,1% invadían estructuras adyacentes diferentes a las vesículas seminales.

2. Asociación entre el tacto rectal (TR) y la extensión de márgenes quirúrgicos

El tacto rectal se correlacionó con la aparición de márgenes quirúrgicos. El 86,8% de los pacientes T1c se asociaron a márgenes quirúrgicos negativos o unifocales. En los T2a el 70% se asociaron a márgenes quirúrgicos negativos o unifocales y el 30% a márgenes multifocales. En el grupo de pacientes T3a la incidencia de márgenes negativos o unifocales y multifocales o masivos fue del 36,8% y 63,2% respectivamente.

De los 181 pacientes con enfermedad clínicamente localizada (T1-T2), 44 (24,3%) tenían márgenes multifocales o masivos. De ellos 13 (7,1%) fueron masivos y los 31(17,1%) restantes multifocales.

Tabla 10. Tabla de contingencia entre estadio clínico con tacto rectal y la extensión de márgenes

Chi-cuadrado de Pearson. Sig. ,001.

		EXTENSION MARGEN			Total
		NEGATIVO	UNIFOCAL	MULTIFOCAL-MASIVO	
TR	T1c	39	20	9	68
		57,4%	29,4%	13,2%	100,0%
		40,6%	41,7%	16,1%	34,0%
	T2a	45	18	27	90
		50,0%	20,0%	30,0%	100,0%
		46,9%	37,5%	48,2%	45,0%
	T2b	10	5	8	23
		43,5%	21,7%	34,8%	100,0%
		10,4%	10,4%	14,3%	11,5%
	T3a	2	5	12	19
		10,5%	26,3%	63,2%	100,0%
		2,1%	10,4%	21,4%	9,5%
Total		96	48	56	200
		48,0%	24,0%	28,0%	100,0%
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

4.1.1.3. Gleason

De los 200 pacientes, 179 (89,5%) tenían Gleason \leq 7: 89 (49,7%) pT2 ,62 (34,6%) pT3a, 18 (10,1%) pT3b y 10 (5,6%) pT4a.

Tabla 11. Tabla de contingencia entre Gleason preoperatorio y el estadio patológico (pT)

Chi-cuadrado de Pearson. Sig. ,029.

		pT				Total
		pT2	pT3a	pT3b	pT4a	
GLEASON	2-7	89	62	18	10	179
		49,7%	34,6%	10,1%	5,6%	100,0%
		94,7%	88,6%	81,8%	71,4%	89,5%
	8-10	5	8	4	4	21
		23,8%	38,1%	19,0%	19,0%	100,0%
		5,3%	11,4%	18,2%	28,6%	10,5%
Total		94	70	22	14	200
		47,0%	35,0%	11,0%	7,0%	100,0%
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

De los 21 (23,8%) Gleason ≤ 8: 5 (23,8%) pT2, 8 (38,1%) pT3a, 4 (19%) pT3b y los 4 restantes pT4.

4.1.1.4. Ecografía transrectal

Para el diagnóstico y el estadiaje clínico se utilizó la ecografía transrectal en 190 (95%) pacientes ya que no disponíamos de dicho método cuando se intervinieron los diez primeros pacientes. En 115 (60,5%) la enfermedad se consideró localizada dentro de la glándula (T1c, T2a, T2b) y en los 75 (39,5%) restantes localmente avanzada.

1. Asociación entre el estadio ecográfico y el estadio patológico (pT)

En los T1-T2 ecográficos, la incidencia de tumores confinados al órgano (pT2) fue del 63,5 %. En los T3a ecográficos el índice de correlación fue del 50% y la tasa de supraestadiaje del 25%.

Tabla 12. Tabla de contingencia entre el estadio clínico ecográfico y el estadio patológico (pT)

Chi-cuadrado de Pearson. Sig. ,000.

		pT				Total
		pT2	pT3a	pT3b	pT4a	
ECOGRAFIA	T1-2	73	29	6	7	115
		63,5%	25,2%	5,2%	6,1%	100,0%
		80,2%	44,6%	27,3%	58,3%	60,5%
	T3a	18	36	13	5	72
		25,0%	50,0%	18,1%	6,9%	100,0%
		19,8%	55,4%	59,1%	41,7%	37,9%
	T3b			3		3
				100,0%		100,0%
				13,6%		1,6%
	Total	91	65	22	12	190
		47,9%	34,2%	11,6%	6,3%	100,0%
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

1. Asociación el estadio ecográfico y la extensión de márgenes quirúrgicos

La ecografía transrectal se correlacionó con la aparición de márgenes quirúrgicos. En el grupo de pacientes T1-2 la incidencia de márgenes negativos o unifocales

fue del 77,4%. En los T3a y T3b la incidencia de márgenes multifocales o masivos fue del 36,1% y 66,7% respectivamente.

Tabla 13. Tabla de contingencia entre el estadio clínico ecográfico y extensión de márgenes

Chi-cuadrado de Pearson. Sig: ,030.

		EXTENSION MARGEN			Total	
		NEGATIVO	UNIFOCAL	MULTIFOCAL-MASIVO		
ECOGRAFIA	T1-2	65	24	26	115	
		56,5%	20,9%	22,6%	100,0%	
		71,4%	53,3%	48,1%	60,5%	
	T3a	26	20	26	72	
		36,1%	27,8%	36,1%	100,0%	
		28,6%	44,4%	48,1%	37,9%	
	T3b		1	2	3	
				33,3%	66,7%	100,0%
				2,2%	3,7%	1,6%
Total		91	45	54	190	
		47,9%	23,7%	28,4%	100,0%	
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

4.1.1.5. PSA < 10 - Ecografía transrectal/ pT

Si agrupamos a los pacientes con enfermedad clínicamente localizados (T1, T2), identificada mediante ecografía y valores séricos preoperatorios de PSA < 10 ng/ml, la tasa de órgano confinados en el estudio patológico definitivo fue del 72,5%. En los T3a la tasa de supraestadiaje e infraestadiaje fue del 18,7% y 28,1% respectivamente.

Tabla 14. Tabla de contingencia entre PSA <10 - estadio ecográfico y pT

Chi-cuadrado de Pearson. Sig: ,000.

		pT				Total	
		pT2	pT3a	pT3b	pT4a		
ECOGRAFIA	T1-2	58	17	2	3	80	
		72,5%	21,3%	2,5%	3,8%	100,0%	
		86,6%	50,0%	28,6%	75,0%	71,4%	
	T3a	9	17	5	1	32	
		28,1%	53,1%	15,6%	3,1%	100,0%	
		13,4%	50,0%	71,4%	25,0%	28,6%	
	Total		67	34	7	4	112
			59,8%	30,4%	6,3%	3,6%	100,0%
			100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

4.1.16. PSA < 10 - Gleason ≤ 7 - Ecografía transrectal/pT

Si agrupamos a los pacientes con enfermedad clínicamente localizados (T1, T2) identificada mediante ecografía, PSA < 10 ng/ml y Gleason ≤ 7 la tasa de órgano confinados fue del 74,4%.

Tabla 15. Tabla de contingencia entre PSA < 10 – estadio ecográfico y pT
Chi-cuadrado de Pearson. Sig: ,000.

		pT				Total
		pT2	pT3a	pT3b	pT4a	
ECOGRAFIA	T1-2	58 74,4% 87,9%	16 20,5% 51,6%	2 2,6% 40,0%	2 2,6% 66,7%	78 100,0% 74,3%
	T3a	8 29,6% 12,1%	15 55,6% 48,4%	3 11,1% 60,0%	1 3,7% 33,3%	27 100,0% 25,7%
Total		66 62,9% 100,0%	31 29,5% 100,0%	5 4,8% 100,0%	3 2,9% 100,0%	105 100,0% 100,0%

En los T3a la correlación fue del 55,6% con una la tasa de supraestadiaje e infraestadiaje del 29,6% y 14,8% respectivamente.

4.1.1.7. PSA < 20 - Gleason ≤ 7 - Ecografía transrectal/pT

Es curioso, que aunque decrece la tasa de confinamiento en los clínicamente localizados identificados mediante ecografía, no cambian los porcentajes de supraestadiaje y correlación en los T3a si utilizamos las mismas variables con un punto de corte en el PSA de 20 ng/ml.

Tabla 16. Tabla de contingencia entre PSA < 20 – Gleason ≤ 7 – estadio ecográfico y pT
Chi-cuadrado de Pearson. Sig: ,000.

		pT				Total
		pT2	pT3a	pT3b	pT4a	
ECOGRAFIA	T1-2	68	25	4	4	101
		67,3%	24,8%	4,0%	4,0%	100,0%
	T3a	82,9%	47,2%	33,3%	66,7%	66,0%
		14	28	7	2	51
		27,5%	54,9%	13,7%	3,9%	100,0%
	T3b	17,1%	52,8%	58,3%	33,3%	33,3%
			1		1	
			100,0%		100,0%	
Total		82	53	12	6	153
		53,6%	34,6%	7,8%	3,9%	100,0%
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

4.1.1.8. Análisis multivariante

Las variables dicotómicas incluidas, en este modelo, fueron PSA con un punto de corte de 10 ng/ml y la ecografía transrectal (confinado/ no confinado). La puntuación de Gleason y el tacto rectal (TR) se excluyeron de este modelo por carecer de significación estadística.

Tabla 17. Modelo de regresión logística para estimar la probabilidad órgano confinamiento

Tabla de Clasificación ^a

		Pronosticado		
		ORGANO CONFINADO		Porcentaje correcto
Observado		SI	NO	
ORGANO CONFINADO	SI	57	33	63,3
	NO	23	77	77,0
Porcentaje global				70,5

a. El valor de corte es ,500

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
^a PSA10	,898	,332	7,298	1	,007	2,455	1,280	4,709
ECOGRAFIA TR	1,495	,341	19,228	1	,000	4,459	2,286	8,699
Constante	-.806	,227	12,642	1	,000	,447		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: PSA 10, ECOGRAFIA TR.

Con este modelo de regresión logística múltiple, un total 134 (verdaderos positivos más verdaderos negativos) pacientes fueron clasificados correctamente por el modelo, lo que supone un 70,5% de ajuste global. Estos datos suponen una sensibilidad del modelo del 63,3% y una especificidad del 77%. Esto significa que el modelo detecta mejor los tumores órgano no confinado.

Es decir, pasar de un PSA < 10 a PSA > 10 incrementa el riesgo de tener un tumor órgano no confinado en 2,45 veces [IC95% 1,28-4,70] y pasar de una ecografía TR con una sospecha de tumor confinado al órgano a una ecografía con sospecha de tumor no confinado aumenta el riesgo en 4,45 veces [IC95% 2,28-8,69].

4.1.2. Correlación entre resultados histológicos

4.1.2.1. Estadio patológico y extensión de los márgenes

En los pT2 la incidencia márgenes negativos, unifocales y multifocales o masivos fue del 73 %, 17% y 9,65% respectivamente. En los pT3a la incidencia de márgenes negativos, unifocales y multifocales o masivos fue del 32,9%, 37,1% y 30% respectivamente. La incidencia de márgenes multifocales o masivos en los pT3b y pT4 fue del 59,1% y 92,9%.

Tabla 18. Tabla de contingencia entre el estadio patológico y extensión de márgenes

Chi-cuadrado de Pearson. Sig: ,000

		Márgenes quirúrgicos			Total
		Negativo	Unifocal	Multifocal-Masivo	
pT	pT2	69	16	9	94
		73,4%	17,0%	9,6%	100,0%
		34,5%	8,0%	4,5%	47,0%
	pT3a	23	26	21	70
		32,9%	37,1%	30,0%	100,0%
		11,5%	13,0%	10,5%	35,0%
	pT3b	4	5	13	22
		18,2%	22,7%	59,1%	100,0%
		2,0%	2,5%	6,5%	11,0%
pT4a		1	13	14	
			7,1%	92,9%	100,0%
			,5%	6,5%	7,0%
Total		96	48	56	200
		48,0%	24,0%	28,0%	100,0%
		48,0%	24,0%	28,0%	100,0%

4.1.2.2. Extensión de los márgenes y afectación linfática

Entre el total de 7 pacientes que resultaron con ganglios linfáticos metastatizados (pN1), dos tenían márgenes quirúrgicos negativos en la pieza de prostatectomía radical, uno margen unifocal y cuatro con márgenes multifocales o masivos.

Tabla 19. Tabla de contingencia entre extensión de márgenes y afectación linfática

Chi-cuadrado de Pearson. Sig: ,000.

		pN			Total
		pN0	pN1	NX	
Margen quirúrgico	Negativo	40	2	54	96
		41,7%	2,1%	56,3%	100,0%
		20,0%	1,0%	27,0%	48,0%
	Unifocal	28	1	19	48
		58,3%	2,1%	39,6%	100,0%
		14,0%	,5%	9,5%	24,0%
Multifocal-Masivo	33	4	19	56	
	58,9%	7,1%	33,9%	100,0%	
	16,5%	2,0%	9,5%	28,0%	
Total		101	7	92	200
		50,5%	3,5%	46,0%	100,0%
		50,5%	3,5%	46,0%	100,0%

4.1.2.3. Estadio patológico y afectación linfática

La incidencia de pN1 en los pT2, pT3a y pT4 fue del 1,1%, 2,9% y 18,2% respectivamente.

Tabla 20. Tabla de contingencia entre estadio patológico y afectación linfática

Chi-cuadrado de Pearson. Sig: ,000.

		pN			Total
		pN0	pN1	NX	
pT	pT2	37	1	56	94
		39,4%	1,1%	59,6%	100,0%
		18,5%	,5%	28,0%	47,0%
	pT3a	39	2	29	70
		55,7%	2,9%	41,4%	100,0%
		19,5%	1,0%	14,5%	35,0%
	pT3b	14	4	4	22
		63,6%	18,2%	18,2%	100,0%
		7,0%	2,0%	2,0%	11,0%
	pT4a	11		3	14
		78,6%		21,4%	100,0%
		5,5%		1,5%	7,0%
Total		101	7	92	200
		50,5%	3,5%	46,0%	100,0%
		50,5%	3,5%	46,0%	100,0%

4.2. SUPERVIVENCIA

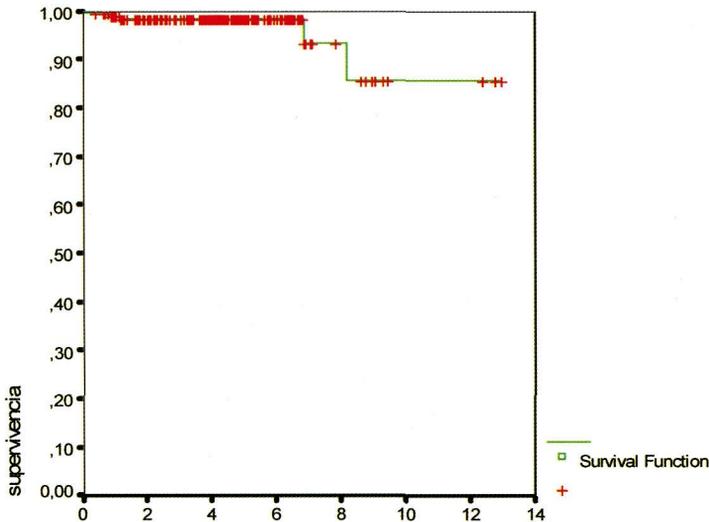
La supervivencia global y específica en nuestra serie fue del 97,5% y 99,5% respectivamente. La probabilidad de supervivencia global a los 13 años fue del 86,5% y la relacionada con la enfermedad del 91,7%.

Tabla 21. Tabla de Supervivencia

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
NO	5	2,5	2,5	2,5
SI	195	97,5	97,5	100,0
Total	200	100,0	100,0	

4.2.1. Supervivencia global

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes de este estudio fue 4,29 (0-12,9) años.

Gráfica 1. Curva de supervivencia global (método de Kaplan-Meier)

La supervivencia global fue del 97,5%. La supervivencia a los 13 años fue del 86,5% y la relacionada con la enfermedad del 91,7%. Las causas relacionadas con el fallecimiento fueron las siguientes: un paciente falleció en el posoperatorio inmediato por causa no relacionada directamente con el procedimiento quirúrgico, tres por problemas cardiovasculares no relacionados con la enfermedad y uno por progresión tumoral.

4.2.2. Supervivencia relacionada con la enfermedad

La supervivencia específica o relacionada directamente con la enfermedad fue del 99,5%. Esta cifra hace innecesario otro análisis sobre la supervivencia en esta serie.

4.3. PROGRESIÓN

La progresión biológica se definió como la elevación del PSA postoperatoriamente por encima de 0.3 ng/ml en al menos dos controles. El análisis de PSA se realizó según la técnica de Hybritech tandem-R con un rango de referencia para el nivel sérico normal de PSA 0-4 ng/ml.

Ninguno de los pacientes incluidos en nuestro estudio presentó una recidiva local o metástasis con un nivel de PSA < 0,3 ng/ml en el momento de la diseminación.

En cuatro de los cinco pacientes que presentaron recidiva local, confirmada mediante biopsia de la anastomosis vesicouretral, el nivel de PSA fue superior a 4 ng/ml en el momento del diagnóstico histológico, y en sólo uno inferior. En cuatro pacientes se constato mediante CT o gammagrafía diseminación a distancia.

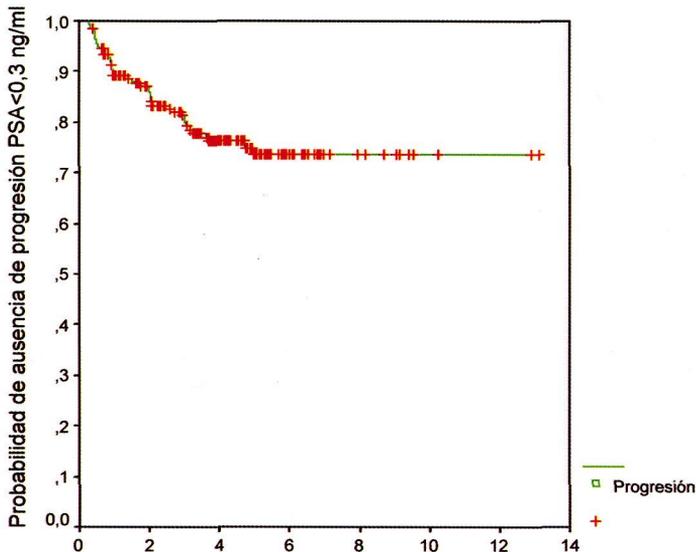
Tabla 22. Progresión

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
SI	43	21,5	21,5	21,5
NO	157	78,5	78,5	100,0
Total	200	100,0	100,0	

En 157 (78,5%) pacientes no progresó la enfermedad. De los 43 (21,5%) restantes con evidencia de progresión bioquímica, 29 habían sido sometidos a una PRR y 14 a una PRP.

Ningún paciente progresó en este estudio después de los 4,9 años. Este hecho posiblemente es anecdótico y en los próximos años observaremos nuevos casos de progresión como ocurre en otras series.

Gráfica 2. Curva de progresión (método de Kaplan-Meier)



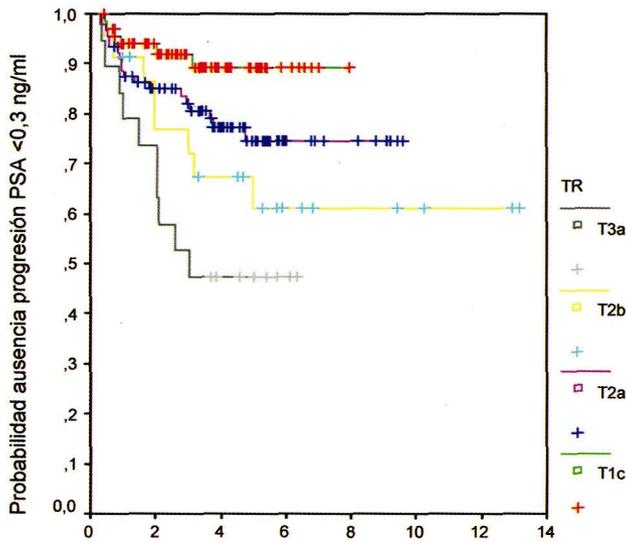
pacientes	progresión	%libre de progresión
200	43	78,50

4.3.1. Progresión en función de los datos preoperatorios

4.3.1.1. Progresión según tacto rectal

Si consideramos aisladamente el tacto rectal, 181 (90,5%) fueron clínicamente localizados y los 19 (9,5%) restantes localmente avanzados. La probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica fue del 90% a los 8 años en los pacientes con estadio T1c, 78,9% en los T2a y 48,3% en los T3a. No progresó ningún paciente T1c a partir de los 3 años de seguimiento.

Gráfica 3. Curva de progresión según tacto rectal (método de Kaplan-Meier)



TR	pacientes	progresión	%libre de progresión
T1c	68	6	91,18
T2a	90	19	78,89
T2b	23	8	65,22
T3a	19	10	47,37
	200	43	78,50

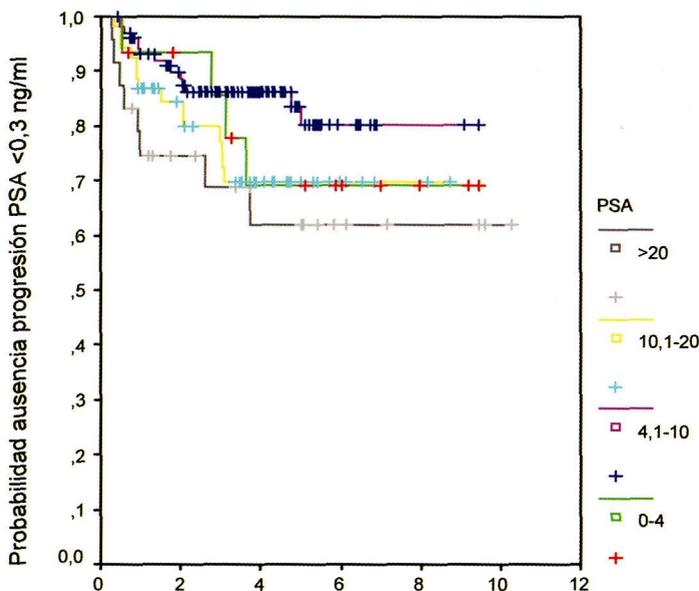
Log Rank 0,0015

4.3.1.2. Progresión según PSA preoperatorio

De los 196 pacientes en los que constaba el PSA, el valor era igual o inferior a 10 ng/ml en 119 (60,7%), en 53 (27%) inferior a 20 y en los 24 (12,2%) restantes superior.

La probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica ajustada a niveles de PSA prequirúrgico se muestra en esta tabla. El rango dominante fue 4-10 ng/ml (53%) con una probabilidad de ausencia de progresión a los 8 años del 80,1%. En los grupos ≤ 4 y entre 10 y 20 ng/ml la probabilidad fue muy parecida (69,1% vs 69,8%).

Gráfica 4. Curva de progresión según PSA preoperatorio (método de Kaplan-Meier)



PSA	pacientes	progresión	% libre de progresión
0-4	15	4	73,33
4,1-10	104	15	85,58
10,1-20	53	14	73,58
>20	24	8	66,67
	196	41	79,08

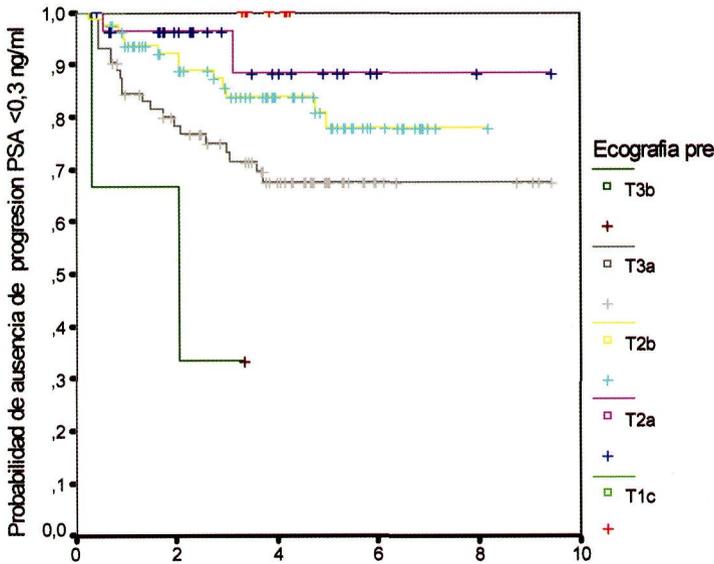
Log Rank 0,1049

4.3.1.3. Progresión según ecografía transrectal

La ecografía transrectal se utilizó para definir el tamaño de la próstata, la ecoestructura, realizar biopsia sextantes e identificar selectivamente regiones hipoeicoicas en las que practicar una biopsia ecodirigida. Asimismo, se utilizó para definir la afectación extracapsular, con el fin de seleccionar sólo los pacientes con aparente confinamiento a la glándula o con afectación focal.

En el período de seguimiento, progresaron 15 (13%) pacientes clínicamente localizados (T1, T2) evaluados mediante ecografía transrectal: 2 (7,1%) T2a, 13 (16,2%) T2b y ningún T1c.

Gráfica 5. Curva de progresión según el estadio ecográfico (método de Kaplan-Meier)



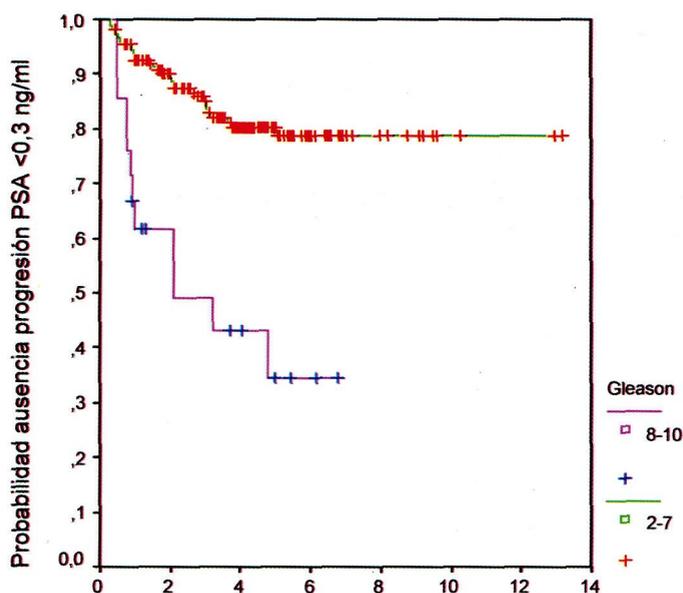
ETR	pacientes	progresión	%libre de progresión
T1c	7	0	100,00
T2a	28	2	92,86
T2b	80	13	83,75
T3a	72	21	70,83
T3b	3	2	33,33
	190	38	80,00

Log Rank 0,0061

4.3.1.4. Progresión según puntuación de Gleason en biopsia

De los 200 pacientes, 178 (89,4%) tenían un tumor bien o moderadamente diferenciado (Gleason ≤ 7) y los 21 (10,5%) restantes pobremente diferenciados (Gleason ≥ 8). La probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica fue estadísticamente diferente entre los pacientes con una puntuación de Gleason ≤ 7 y los que presentaron una puntuación de Gleason ≥ 8 (p 0,0001).

Gráfica 6. Curva de progresión según la puntuación de Gleason biopsia (método de Kaplan-Meier)



Gleason pre	pacientes	progresión	% libre de progresión
2-7	179	31	82,68
8-10	21	12	42,86
	200	43	78,50

Log Rank 0,0001

A los 10 años, la probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica en los pacientes con una puntuación de Gleason ≤ 7 fue del 78,6%. Además, otro dato significativo fue que desde los 4,9 años no progresó ningún paciente incluido en el grupo Gleason ≤ 7 .

4.3.1.5. Progresión según estadio clínico

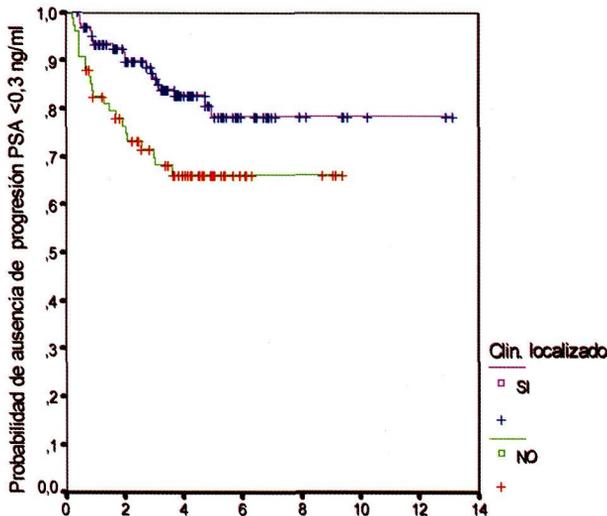
Una vez agrupados los datos de la ecografía transrectal y el tacto rectal para establecer el estadio clínico definitivo, 125 (62,5%) pacientes resultaron clínicamente localizados y 75 (27,5%) localmente avanzados.

Tabla 23. Estadio clínico

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
T1b	2	1,0	1,0	1,0
T1c	10	5,0	5,0	6,0
T2a	23	11,5	11,5	17,5
T2b	90	45,0	45,0	62,5
T3a	72	36,0	36,0	98,5
T3b	3	1,5	1,5	100,0
Total	200	100,0	100,0	

La tabla siguiente recoge la distribución de pacientes que se obtiene al agrupar los pacientes según el TR y la ecografía en enfermedad clínicamente localizada ($\leq T2$) y localmente avanzada.

Gráfica 7. Curva de progresión según el estadio clínico (método de Kaplan-Meier)

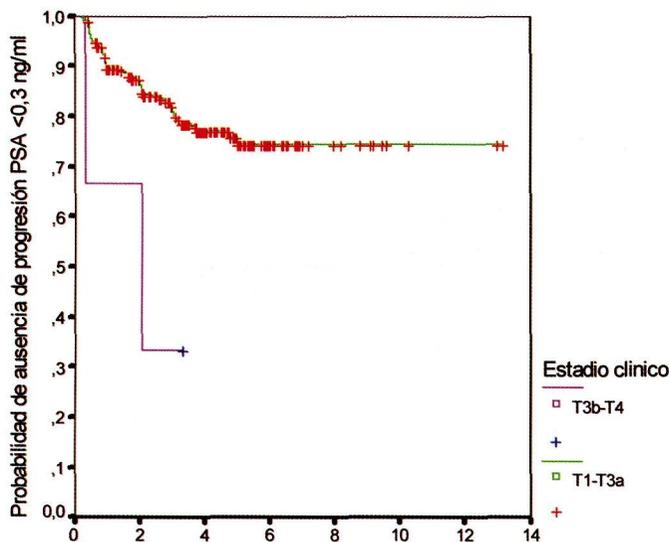


$\leq T2$	pacientes	progresión	%libre de progresión
SI	125	20	84,00
NO	75	23	69,33
	200	43	78,50

Log Rank ,0146

La tabla siguiente recoge la distribución de pacientes que se obtiene al agrupar los pacientes según el tacto rectal y ecografía transrectal en enfermedad clínicamente localizada (T1, T2 y T3a) y localmente avanzada. Este modelo se ajusta más a nuestros criterios de selección.

Gráfica 8. Curva de progresión según el estadio clínico (método de Kaplan-Meier)



Est. clin	pacientes	progresión	%libre de progresión
T1-T3a	193	41	79,19
T3b	3	2	33,33
	200	43	78,50

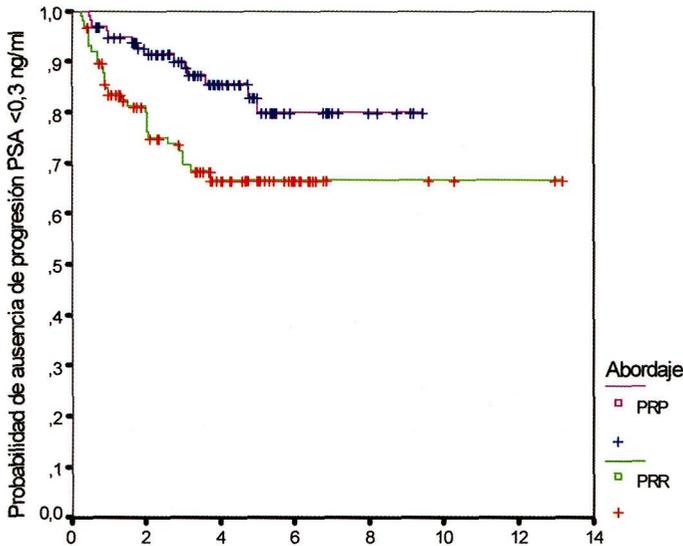
Log Rank 0,0162

4.3.2. Progresión en función de los datos quirúrgicos

4.3.2.1. Progresión según abordaje quirúrgico

De los 200 pacientes, en 99(49,5%) se utilizó en abordaje retropúbico, en 93 (46,5%) perineal sin linfadenectomía, y en los 8 (4%) restantes perineal asociado a linfadenectomía laparoscópica, correspondientes al primer grupo de PRP. Los criterios de selección fueron diferentes para los dos abordajes, lo cual entraña un sesgo importante que explica las diferencias en los resultados. La tasa de progresión en la PRP fue del 13,8% frente al 29,2% de la PRR.

Gráfica 9. Curva de progresión según el abordaje quirúrgico (método de Kaplan-Meier)



Gleason pre	pacientes	progresión	%libre de progresión
PRR	99	29	70,71
PRP	101	14	86,14
	200	43	78,50

Log Rank 0,0060

4.3.3. Progresión en función del estudio patológico

Según el sistema de estadiaje TNM (1997) del cáncer de próstata propuesto por la International Union Against Cancer.

4.3.3.1. Progresion segun estadio patologico pT

En la evaluación patológica de la pieza quirúrgica, 94 (47%) de los tumores estaban confinados al órgano, 70 (35%) atravesaron la cápsula sin extensión a las vesículas seminales, 22 (11%) infiltraron las vesículas seminales y los 14 (7%) restantes invadieron estructuras distantes diferentes de las vesículas seminales.

Tabla 24. Estadio patológico pT

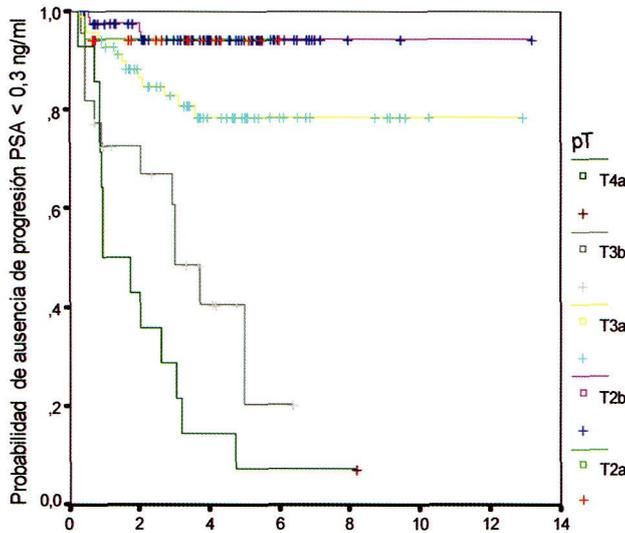
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
pT2a	17	8,5	8,5	8,5
pT2b	77	38,5	38,5	47,0
pT3a	70	35,0	35,0	82,0
pT3b	22	11,0	11,0	93,0
pT4a	14	7,0	7,0	100,0
Total	200	100,0	100,0	

La supervivencia libre de progresión bioquímica fue igual en los pacientes con la enfermedad confinada al órgano (pT2a, pT2b). La probabilidad de progresión aumentó al incrementarse el estadio patológico. De hecho, los tumores con infiltración de las vesículas seminales o estructuras adyacentes diferentes a las vesículas presentaron un altísimo porcentaje de progresión.

De los 94 (47%) pacientes pT2 progresaron 5 (5,3%) ninguno de ellos después de los 3 años. Dentro de los 70 (35%) pT3a progresaron 14 (20%).

A los 10 años, la probabilidad de que los pacientes pT2 y pT3a no presenten progresión bioquímica fue 94,2% y 78,6 respectivamente. Además, otro dato significativo fue que desde los dos años de seguimiento no se apreció progresión en el grupo pT2.

Gráfica 10. Curva de progresión según el estadio patológico (método de Kaplan-Meier)



pT	pacientes	progresión	%libre de progresión
pT2a	17	1	94,12
pT2b	77	4	94,81
pT3a	70	13	81,43
pT3b	22	12	45,45
pT4a	14	13	7,14
	200	43	78,50

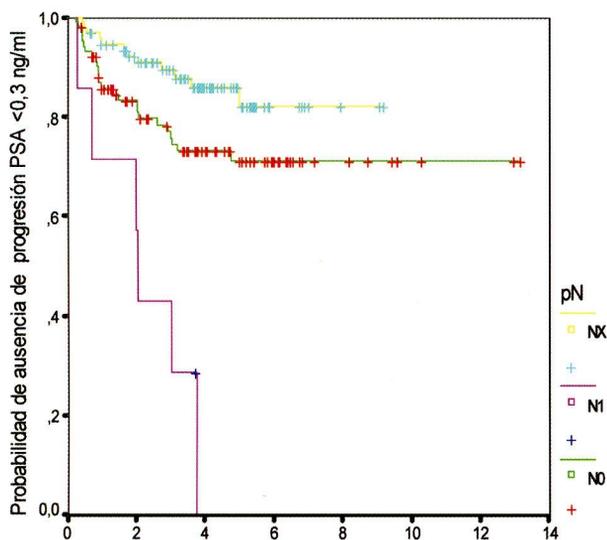
Log Rank 0,0001

4.3.3.2. Progresión según estado de los ganglios linfáticos (n)

En 92 (46%) pacientes no se realizó la linfadenectomía por el escaso riesgo metástasis ganglionares regionales (N+). De los 108 pacientes restantes, 7 (3,5%) mostraron infiltración de los ganglios y en 101 (50,5%) no se encontró afectación de los ganglios linfáticos regionales.

La mayoría de los pacientes con infiltración de los ganglios linfáticos progresaron y precozmente. En cambio el comportamiento de los pacientes en los que no se realizó la linfadenectomía fue incluso mejor que el de los pacientes sometidos a una linfadenectomía y sin metástasis ganglionares.

Gráfica 11. Curva de progresión según el estado de los ganglios linfáticos (método de Kaplan-Meier)



N	pacientes	progresión	%libre de progresión
pN0	101	25	75,21
pN1	7	6	14,29
NX	92	12	86,96
	200	43	78,50

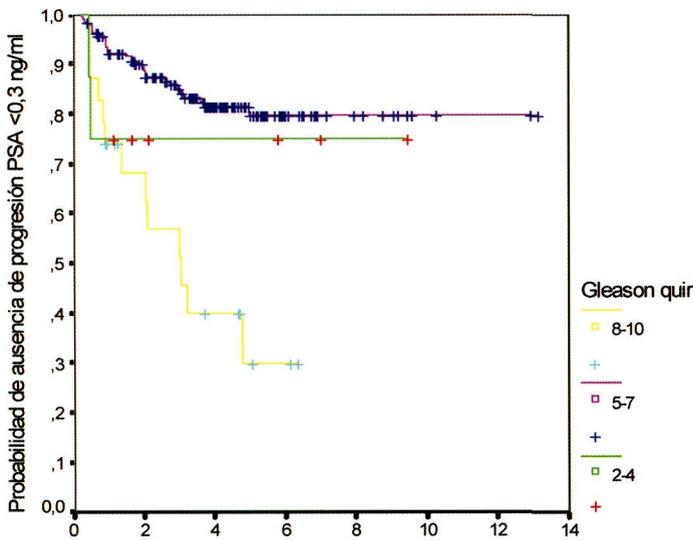
Log Rank 0,0001

A los 10 años, la probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica en los pacientes pN0 y Nx fue del 70,9% y 81,9% respectivamente. Además, otro dato significativo fue que desde los cinco años de seguimiento no se apreció progresión en los pacientes incluidos en el grupo Nx.

4.3.3.3. Progresión según puntuación de Gleason pieza quirúrgica

De los 200 pacientes, 177 (88,5%) tenían un tumor bien o moderadamente diferenciado (Gleason ≤ 4 o 5-7) y los 23 (11,5%) restantes pobremente diferenciados (Gleason ≥ 8). La distribución de los pacientes según la puntuación de Gleason fue la siguiente: 8 (4%) tenían Gleason ≤ 4 , 169 (84,5%) Gleason 5-7 y 23 (11,5%) Gleason ≥ 8 . Progresaron 2 (25%) paciente Gleason ≤ 4 , 28 (16,1%) Gleason 5-7 y 13 (56,5%) Gleason ≥ 8 .

Gráfica 12. Curva de progresión según el Gleason en pieza quirúrgica (método de Kaplan-Meier)



Gleason pq	pacientes	progresión	%libre de progresión
2-4	8	2	75,00
5-7	169	28	83,43
8-10	23	13	43,48
	200	43	78,50

Log Rank 0,0001

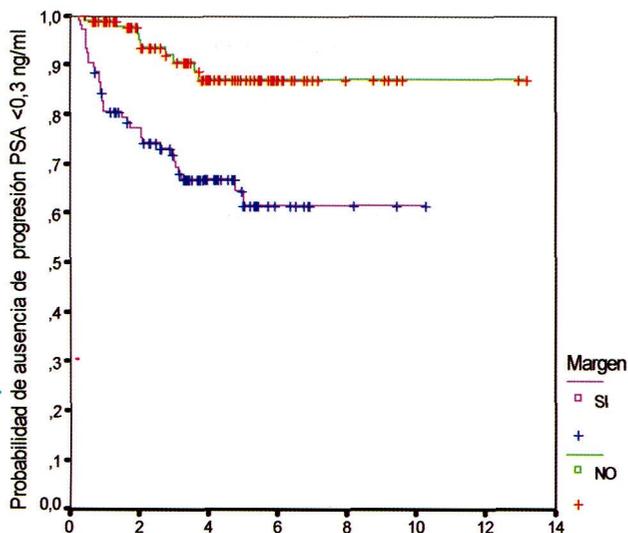
El grupo predominante fue Gleason (5-7), que mostró una tasa de libre de progresión del 83,4%. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la probabilidad de supervivencia libre de progresión entre los diferentes grupos $p: 0,0001$.

4.3.3.4. Progresión según márgenes quirúrgicos

En 96 (48%) pacientes los márgenes quirúrgicos fueron negativos y en los 104 (52%) restantes presentaron bordes quirúrgicos positivos. La tasa de progresión en los márgenes positivos fue del 32,6%, siendo en los márgenes negativos del 9,3%. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica entre ambos grupos $p 0,0001$.



Gráfica 13. Curva de progresión según los márgenes quirúrgicos (método de Kaplan-Meier)



Margen	pacientes	progresión	%libre de progresión
NO	96	9	90,63
SI	104	34	67,31
	200	43	78,50

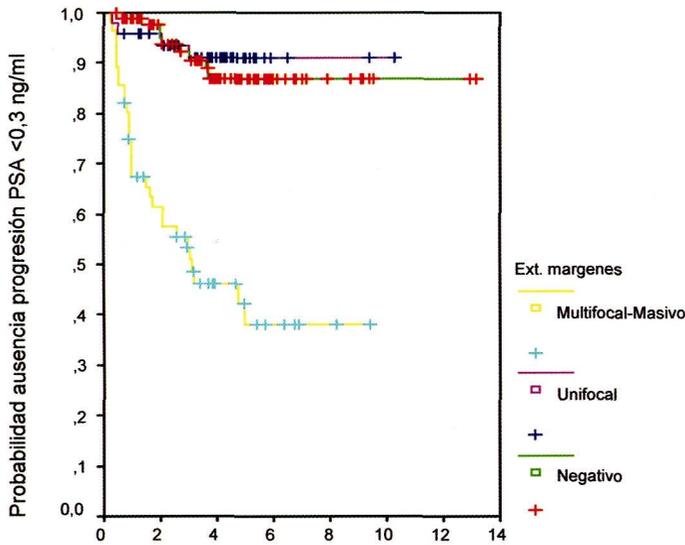
Log Rank 0,0001

La probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica a los 10 años en los pacientes con margen negativo y positivo fue del 86,9% y 61,7% respectivamente. Además, otro dato significativo fue que ningún paciente con margen negativo progresó a partir de los 3,7 años de seguimiento.

4.3.3.5. Progresión según extensión de los márgenes

La distribución de los márgenes según su extensión fue la siguiente: 96 (48%) márgenes negativos, 48 (24%) unifocales y 56 (28%) multifocales o masivos. A los 10 años, la probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica en los pacientes con margen negativo y positivo unifocal fue del 87% y 90,8% respectivamente.

Gráfica 14. Curva de progresión según la extensión de los márgenes (método de Kaplan-Meier)



Ex. margen	pacientes	progresión	%libre de progresión
negativo	96	9	90,63
unifocal	48	4	91,67
Multifocal-masivo	56	30	46,43
	200	43	78,50

Log Rank 0,0001

4.3.4. Análisis multivariante de la progresión

Las variables dicotómicas, incluidas en este modelo, fueron la puntuación de Gleason en la pieza quirúrgica ($\leq 7 / \geq 8$), la ausencia o presencia de infiltración de las vesículas seminales y los márgenes quirúrgicos (negativo o unifocal/multifocal o masivo). El antígeno prostático específico (PSA), el estadio clínico (clínicamente localizado/localmente avanzado) no fueron variables con significación estadística en este modelo.

Tabla 25. Modelo de regresión de Cox para estimar la probabilidad progresión bioquímica

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

Paso	-2 log de la verosimilitud	Estadísticos								
		Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
		Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1 ^a	386,748	52,509	1	,000	42,036	1	,000	42,036	1	,000
2 ^b	380,203	64,086	2	,000	6,544	1	,011	48,580	2	,000
3 ^c	374,714	74,404	3	,000	5,490	1	,019	54,069	3	,000

- a. Variables introducidas en el paso número 1: EXTINVAS
- b. Variables introducidas en el paso número 2: VESISEMN
- c. Variables introducidas en el paso número 3: GLEAINV
- d. Bloque inicial número 0, función log de la verosimilitud inicial: -2 log de la verosimilitud: 428,783
- e. Bloque inicial número 1. Método = Por pasos hacia adelante (Wald)

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 EXTINVAS	2,045	,333	37,7	1	,000	7,732	4,025	14,853
Paso 2 EXTINVAS	1,918	,339	32,0	1	,000	6,806	3,502	13,227
VESISEMN	,957	,347	7,584	1	,006	2,604	1,318	5,144
Paso 3 EXTINVAS	1,713	,355	23,3	1	,000	5,543	2,763	11,119
GLEAINV	,900	,363	6,131	1	,013	2,459	1,206	5,014
VESISEMN	1,066	,353	9,111	1	,003	2,904	1,453	5,803

Es decir, pasar de un Gleason ≤ 7 a Gleason ≥ 8 incrementa el riesgo de progresión en 2,45 veces [IC95% 1,20-5,04], pasar de una ausencia de infiltración de las vesículas seminales a una infiltración de las vesículas aumenta el riesgo en 2,90 veces [IC95% 1,43-5,80] y el pasar de márgenes o unifocales a márgenes multifocales o masivos incrementa el riesgo en 5,53 veces [IC95% 2,76-11,11]

4.4. PROGRESIÓN EN LOS CLÍNICAMENTE LOCALIZADOS $\leq T2$

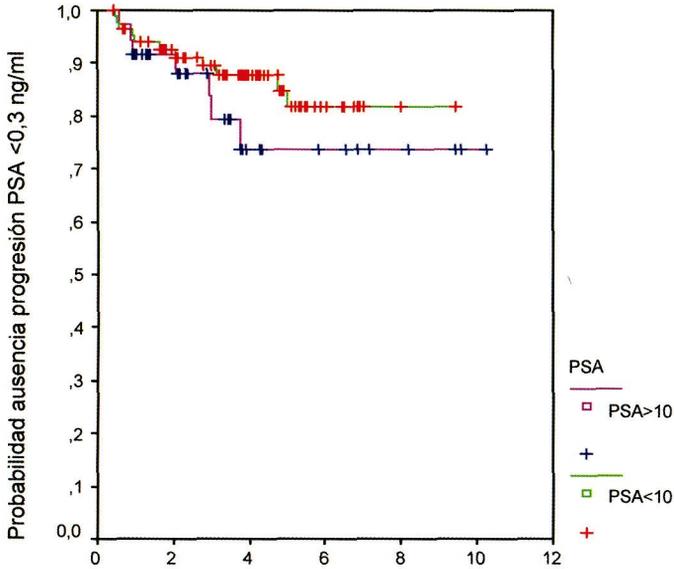
4.4.1. Progresión en función de los datos preoperatorios $\leq T2$

4.4.1.1. Progresión según PSA preoperatorio $\leq T2$

De los 121 pacientes en los que constaba el PSA, el valor era igual o inferior a 10 ng/ml en 85 (70,3%), y en los 36 (29,7%) restantes superior a 10 ng/ml. No se observaron diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de

progresión bioquímica entre ambos grupos (PSA < 10 ng/ml vs PSA >10 ng/ml) p 0,2940.

Gráfica 15. Curva de progresión en $\leq T2$ según el PSA preoperatorio (método de Kaplan-Meier)



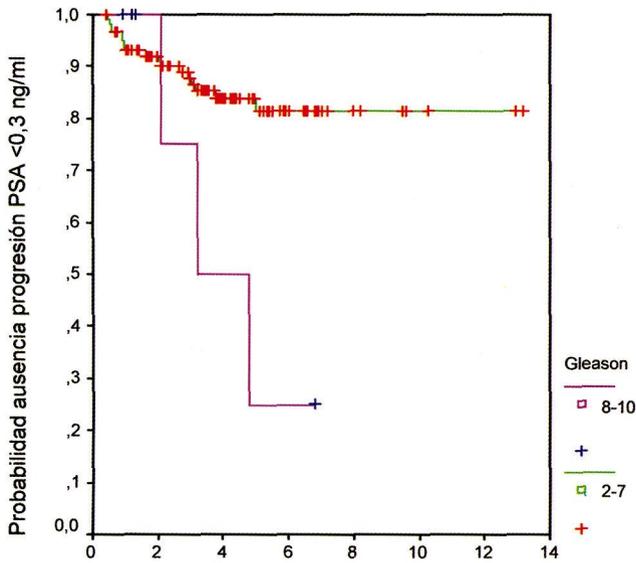
PSA	pacientes	progresión	%libre de progresión
PSA<10	85	11	87,06
PSA>10	36	7	80,56
	121	18	85,12

Log Rank 0,2940

4.4.1.2. Progresión según Gleason en biopsia $\leq T2$

De los 125 pacientes en los que constaba la puntuación de Gleason, el valor era igual o inferior a 4 en 14 (11,2%), en 104 (83,2%) entre 5 y 7 y en los 7 (5,6%) restantes igual o superior a 8. El rango de Gleason predominante fue claramente el situado entre 5 y 7.

Gráfica 16. Curva de progresión en $\leq T2$ según el Gleason biopsia (método de Kaplan-Meier)



Gleason biop	pacientes	progresión	%libre de progresión
5-7	118	17	85,54
8-10	7	3	57,14
	125	20	84,00

Log Rank 0,0272

La probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica a los 10 años en los pacientes con una puntuación de Gleason entre 2 y 7 fue del 81,35%. La probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica a los 5 años en los pacientes con una puntuación de Gleason de ≥ 8 fue del 25%.

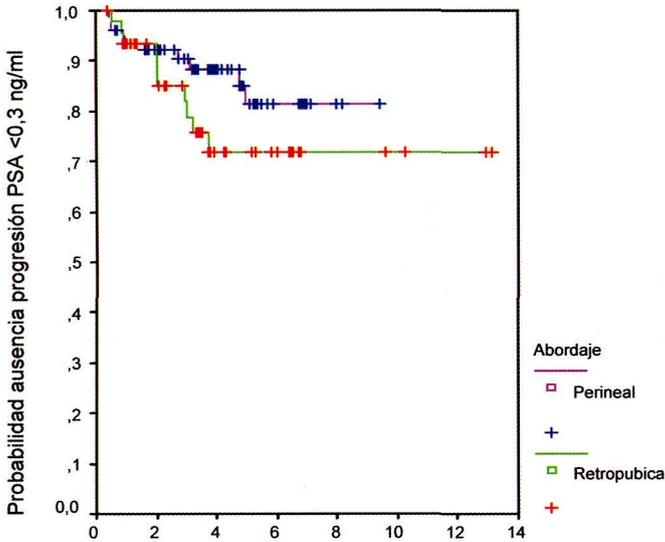
4.4.2. Progresión en función de los datos quirúrgicos $\leq T2$

4.4.2.1. Progresión según abordaje quirúrgico $\leq T2$

Si comparamos los abordajes quirúrgicos, la PRP se realizó en 79 (63,2%) y la PRR en los 46 (36,8%) restantes. Progresaron 10 (12,6%) de los pacientes sometidos a una PRP y 10 (21,7%) de los sometidos a una PRR. No se observaron diferencias

estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión bioquímica entre ambos grupos (PRR vs PRP) p: 0,1784.

Gráfica 17. Curva de progresión en $\leq T2$ según el abordaje quirúrgico (método de Kaplan-Meier)



Abordaje	pacientes	progresión	%libre de progresión
PRR	46	10	78,26
PRP	79	10	87,34
	125	20	84,00

Log Rank 0,1784

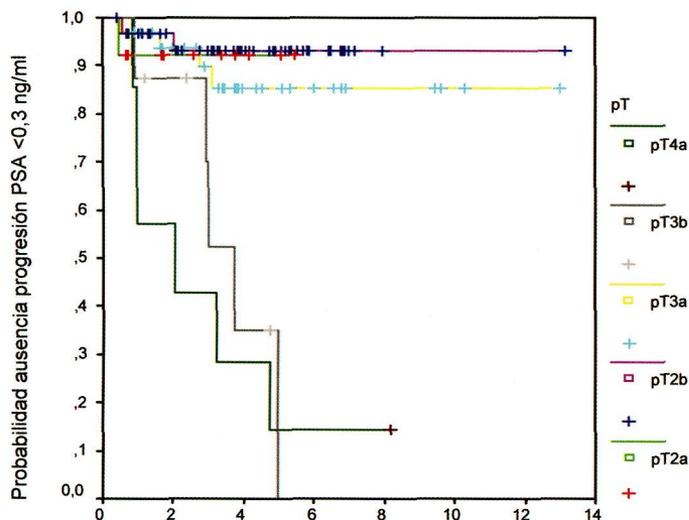
4.4.3. Progresión en función del estudio patológico $\leq T2$

4.4.3.1. Progresión según estadio patológico $\leq T2$

El estadio patológico de los 125 pacientes $\leq T2$ sometidos a una prostatectomía radical fue: 76 pT2 (60,8%), 34 pT3a (27,2%), 8 pT3b (6,4%) y 7 pT4a (5,6%). Es decir, 34 (27%) fueron infraestadiados y fueron pT3a. De los 34 pacientes con enfermedad localmente avanzada (pT3a) sólo cuatro progresaron en el período de seguimiento. Los tumores con infiltración de las vesículas

seminales o estructuras adyacentes diferentes a las vesículas presentaron un altísimo porcentaje de progresión.

Gráfica 18. Curva de progresión en $\leq T2$ según el estadio patológico (método de Kaplan-Meier)



pT	pacientes	progresión	%libre de progresión
pT2a	13	1	92,31
pT2b	63	4	93,65
pT3a	34	4	88,24
pT3b	8	5	37,50
pT4a	7	6	14,28
	125	20	84,00

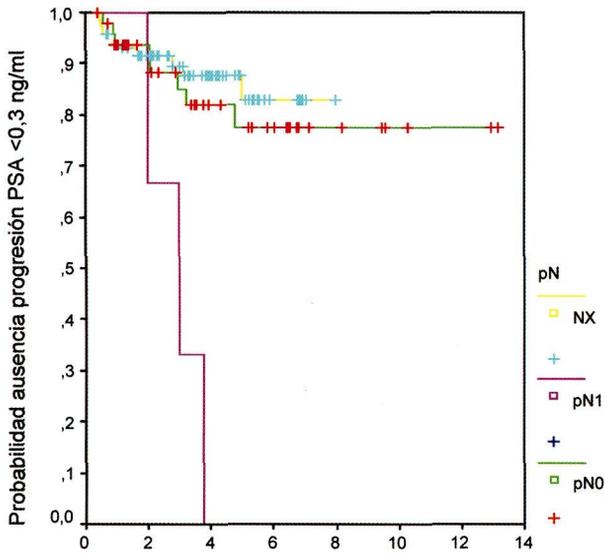
Log Rank 0,0000

4.4.3.2. Progresión según estado de ganglios linfáticos $\leq T2$

En 73 (58,4%) pacientes se realizó una PRP sin linfadenectomía, en los 52 (41,6%) restantes se realizó una PRR con linfadenectomía ilioobturatriz.

La mayoría de los pacientes con infiltración de los ganglios linfáticos progresó, y, precozmente, antes de los cuatro años. En cambio, el comportamiento de los pacientes en los que no se realizó la linfadenectomía fue mejor que el de los pacientes sometidos a una linfadenectomía y sin metástasis ganglionares.

Gráfica 19. Curva de progresión en $\leq T2$ según los ganglios linfáticos (método de Kaplan-Meier)



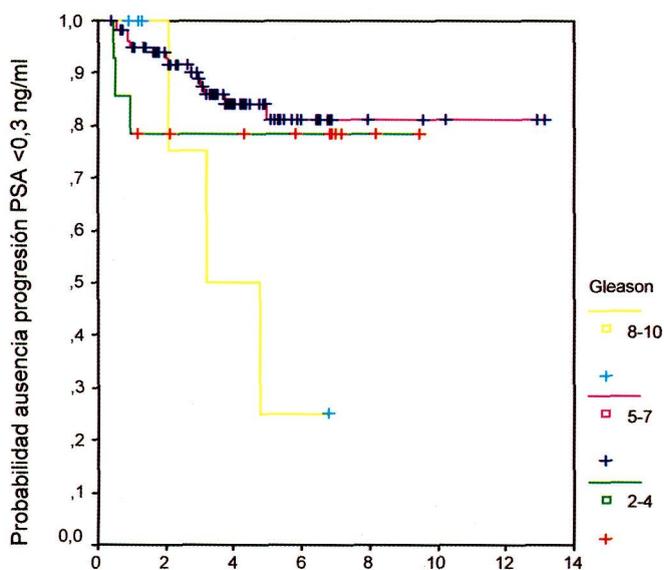
N	pacientes	progresión	%libre de progresión
pN0	49	8	83,67
pN1	3	3	0,00
NX	73	9	87,67
	125	20	84,00

Log Rank 0,0003

4.4.3.3. Progresión según Gleason pieza quirúrgica $\leq T2$

Si seleccionamos solo a los pacientes $\leq T2$ y los agrupamos según los grados de diferenciación celular: 7 (5,6%) tenían Gleason ≤ 4 , 111 (88,8%) Gleason 5-7 y 7 (5,6%) Gleason ≥ 8 .

Gráfica 20. Curva de progresión en $\leq T2$ según el Gleason en pieza quirúrgica (método de Kaplan-Meier)



Gleason pq	pacientes	progresión	%libre de progresión
2-4	7	2	71,43
5-7	111	14	87,39
8-10	7	4	42,86
	125	22	84,00

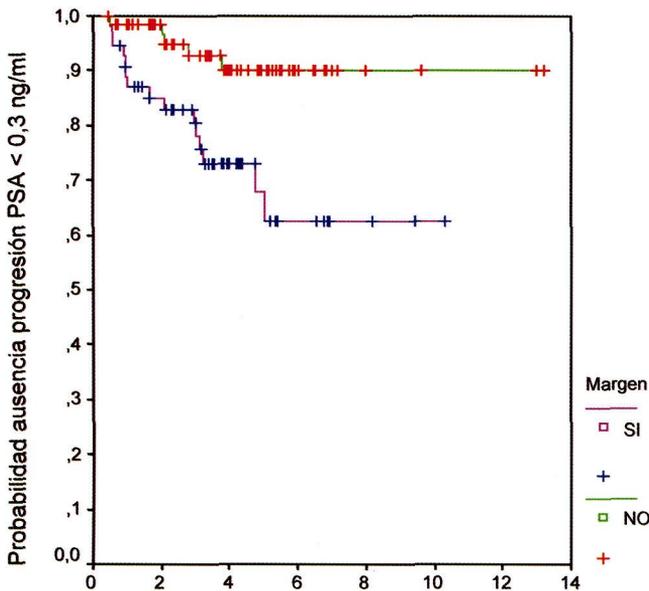
Log Rank 0,0005

A los 5 y 10 años, la probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica, a los 10 años, en los pacientes con una puntuación de Gleason de 5 a 7 fue del 83,4%. La probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica a los 5 años en los pacientes con una puntuación de Gleason de ≥ 8 fue del 0%.

4.4.3.4. Progresion segun márgenes quirúrgicos $\leq T2$

La tasa global de márgenes positivos en los $\leq T2$ fue de 55 (44%). Progresaron 15 (27,2%) pacientes con márgenes positivos y 5 (7,1%) con márgenes negativos.

Gráfica 21. Curva de progresión en $\leq T2$ según los márgenes quirúrgicos (método de Kaplan-Meier)



Margen	pacientes	progresión	% libre de progresión
NO	70	5	92,86
SI	55	15	72,73
	125	20	84,00

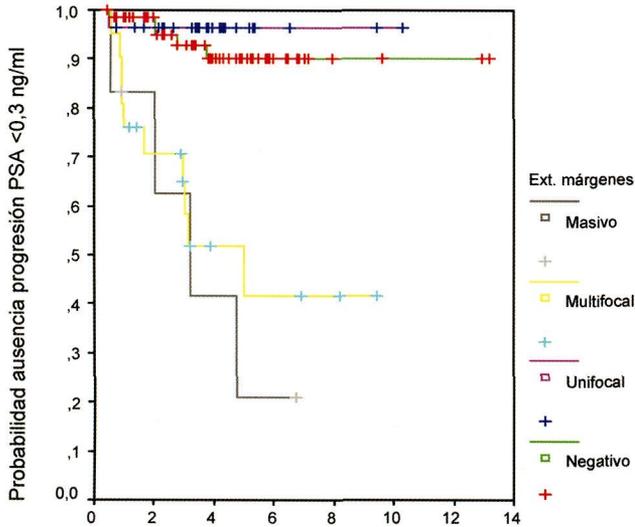
Log Rank 0,0037

A los 5 y 10 años, la probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica en los pacientes con margen negativo y positivo fue del 90,1% y 62,7% respectivamente.

4.4.3.5. Progresión según extensión de márgenes $\leq T2$

De los 125 pacientes, presentaron márgenes quirúrgicos positivos 55 (44%), de ellos 28 (51%) fueron unifocales, 21 (38,1%) multifocales y 6 (10,9%) masivos. La probabilidad supervivencia libre de progresión en los pacientes con márgenes unifocales fue incluso superior a la de los pacientes con márgenes negativos.

Gráfica 22. Curva de progresión en $\leq T2$ según la extensión de los márgenes (método de Kaplan-Meier)



Ext. marg	pacientes	progresión	%libre de progresión
negativo	70	5	92,86
Unifocal	28	1	96,43
multifocal	21	10	52,38
masivo	6	4	33,33
	125	20	84,00

Log Rank 0,0000.

Es decir, el comportamiento de los pacientes con márgenes unifocales fue incluso mejor que el de los pacientes con márgenes negativos. Si sumamos estos dos grupos nos encontramos con 98 (78,4%) pacientes con un comportamiento muy parecido y escasa progresión.

4.5. PROGRESIÓN EN LOS pT3a

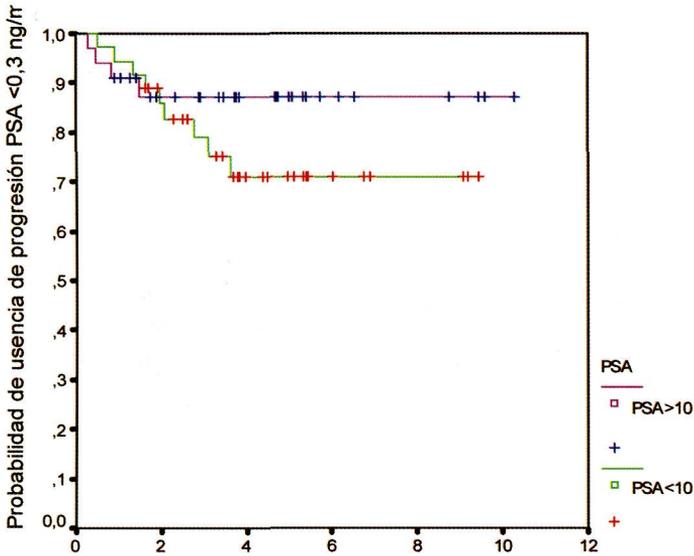
4.5.1. Progresion en funcion de los datos preoperatorios pT3a

4.5.1.1. Progresion segun PSA preoperatorio pT3a

De los 69 pacientes en los que constaba el PSA, el valor era igual o inferior a 10 ng/ml en 36 (52,2%) y en los 33 (47,8%) restantes superior. No se observaron

diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión bioquímica entre ambos grupos (PSA < 10 ng/ml vs PSA >10 ng/ml) p: 0,2795.

Gráfica 23. Curva de progresión pT3a según el PSA preoperatorio (método de Kaplan-Meier)



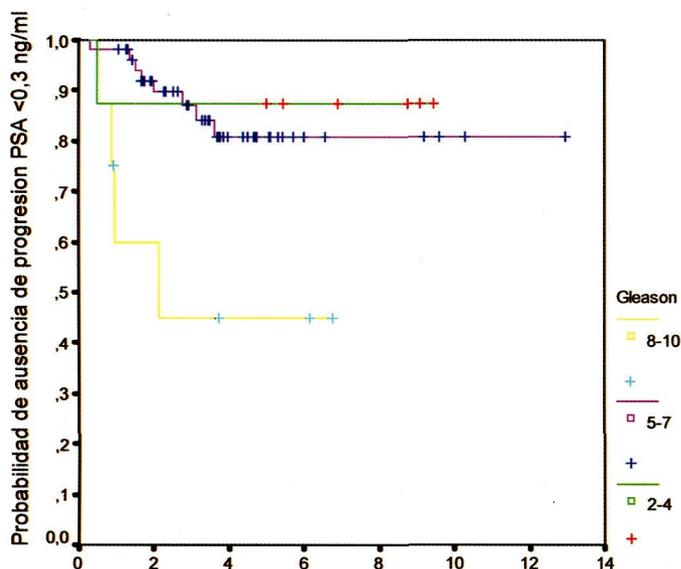
PSA	pacientes	progresión	%libre de progresión
PSA<10	36	9	75,00
PSA>10	33	4	87,16
	69	13	81,16

Log Rank ,2795

4.5.1.2. Progresión según Gleason en biopsia pT3a

La probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica fue estadísticamente diferente en los pacientes con una puntuación de Gleason ≤ 4 , Gleason 5-7 y Gleason ≥ 8 (p 0,1162). Cuatro (50%) de los ocho pacientes con una puntuación de Gleason ≥ 8 progresaron en el período de seguimiento. La probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica en los pacientes con una puntuación de Gleason de 5 a 7, que fue el grupo predominante (77,1%), a los 5 y 10 años fue del 81,2%. No progresó ningún paciente de este grupo (pT3a) a partir de los 3,6 años de seguimiento.

Gráfica 24. Curva de progresión pT3a según el Gleason biopsia (método de Kaplan-Meier)



Gleason bi	pacientes	progresión	%libre de progresión
2-4	8	1	87,50
5-7	54	8	85,19
8-10	8	4	50,00
	70	13	81,43

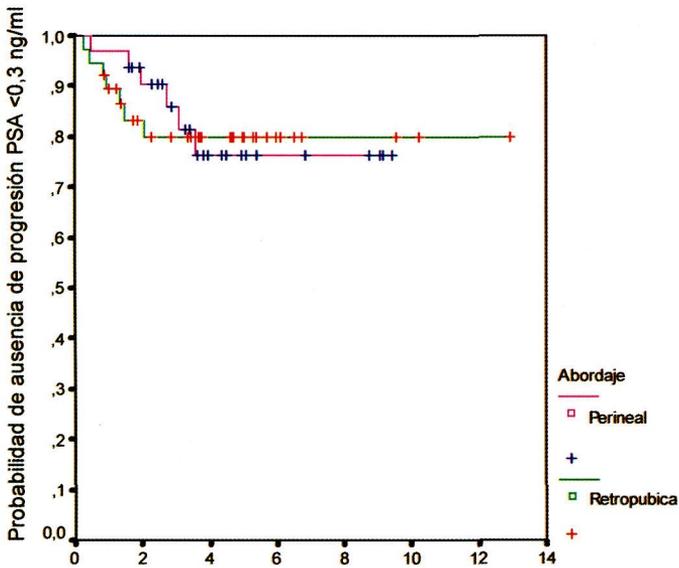
Log Rank ,0162

4.5.2. Progresión en función de los datos quirúrgicos pT3a

4.5.2.1. Progresión según abordaje quirúrgico pT3a

Si comparamos los abordajes quirúrgicos, la PRR se realizó en 38 (54,3%) pacientes y la PRP en los 32 (45,7%) restantes. Progresaron 7 (18,4%) de los pacientes sometidos a una PRR y 6 (18,7%) de los PRP. Al comparar ambos abordajes quirúrgicos no se observaron diferencias estadísticamente significativas (p: 0,8617).

Gráfica 25. Curva de progresión en pT3a según el abordaje quirúrgico (método de Kaplan-Meier)



Abordaje	pacientes	progresión	%libre de progresión
PRR	38	7	81,58
PRP	32	6	81,25
	70	13	81,43

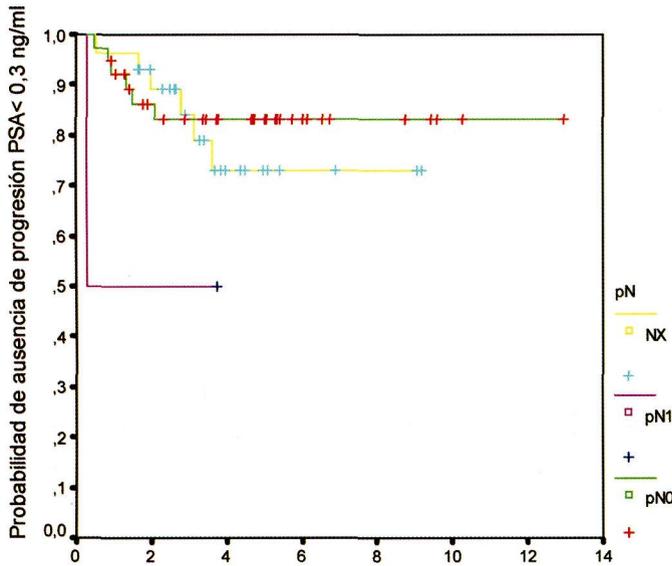
Log Rank ,8617

4.5.3. Progresión en función del estudio patológico pT3a

4.5.3.1. Progresión según estado ganglios linfáticos pT3a

A pesar del estadio patológico localmente avanzado, la tasa de infiltración de los ganglios linfáticos fue muy baja (2,8%). En 29 (41,4%) pacientes no se realizó linfadenectomía locoregional. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes en los que se realizó una linfadenectomía y no se encontró metástasis en los ganglios linfáticos y aquellos en los que no se realizó la linfadenectomía p 0,2968.

Gráfica 26. Curva de progresión en pT3a según los ganglios linfáticos (método de Kaplan-Meier)



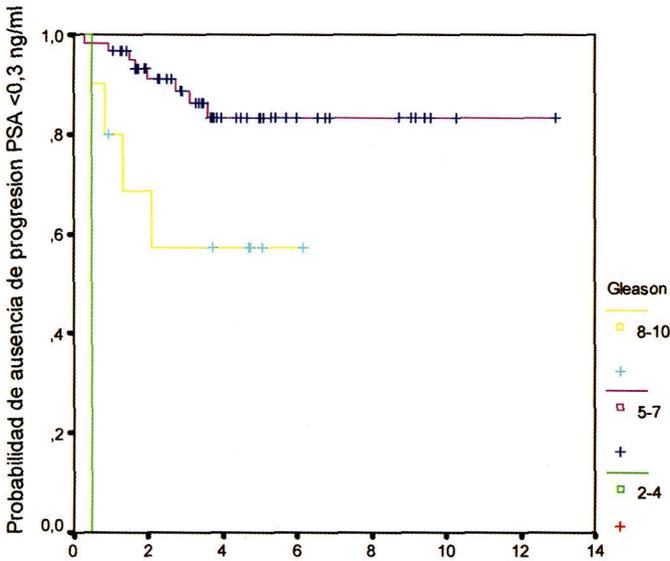
N	pacientes	progresión	%libre de progresión
pN0	39	6	84,62
pN1	2	1	50,00
NX	29	6	79,31
	70	13	81,43

Log Rank ,2968

4.5.3.2. Progresión según Gleason pieza quirúrgica pT3a

La distribución de los pacientes con un tumor localmente avanzado pT3a según la puntuación de Gleason fue la siguiente: 1 (1,4%) Gleason \leq 4, 59 (84,3%) Gleason 5-7 y 10 (14,2%) Gleason \geq 8. Progresaron 8 (13,5%) pacientes de los 59 con una puntuación de Gleason 5-7 y 4 (40%) de los 10 con una puntuación de Gleason \leq 8. El grupo predominante (5-7) fue el que mostró el mejor comportamiento, con una probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 5 y 10 años del 83,3%. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica entre los diferentes grupos p: 0,0001.

Gráfica 27. Curva de progresión pT3a según Gleason en pieza quirúrgica (método de Kaplan-Meier)



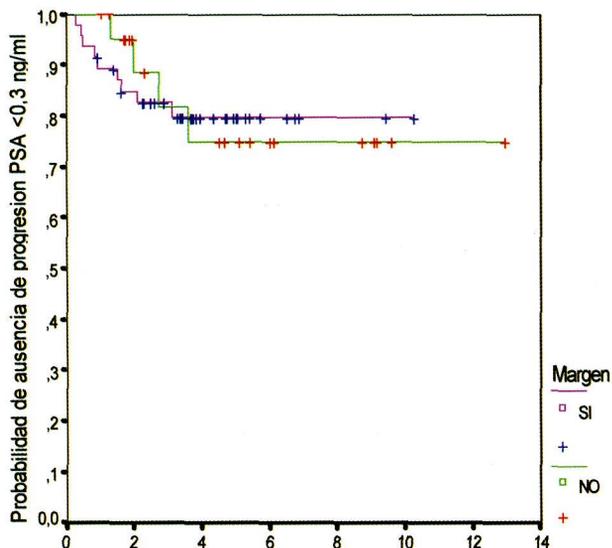
Gleason pq	pacientes	progresión	%libre de progresión
2-4	1	1	0,00
5-7	59	8	86,44
8-10	10	4	60,00
	70	13	81,43

Log Rank ,0001

4.5.3.3. Progresión según márgenes quirúrgicos pT3a

A los 5 y 9 años, la probabilidad supervivencia libre de progresión bioquímica en los pacientes con margen negativo y positivo fue del 75 % y 79,7% respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión entre los pacientes pT3a con presencia de márgenes positivos y aquellos con márgenes negativos p: 0,9245.

Gráfica 28. Curva de progresión pT3a según los márgenes quirúrgicos (método de Kaplan-Meier)



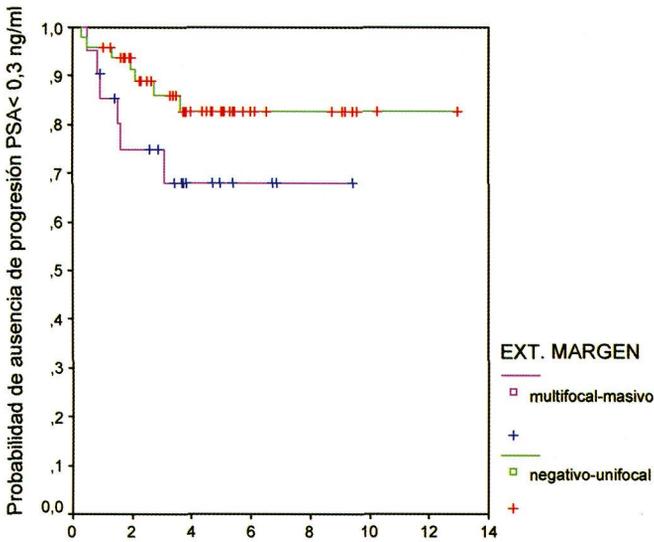
Margen	pacientes	progresión	%libre de progresión
NO	23	4	82,61
SI	47	9	80,85
	70	13	81,43

Log Rank ,9245

4.5.3.4. Progresión según extensión margen pT3a

De los 70 pacientes pT3a, 49 (70%) presentaron márgenes quirúrgicos negativos o unifocales y 21 (30%) multifocales o masivos. La probabilidad de ausencia de progresión en los pacientes con márgenes negativos o unifocales fue muy superior a la de los multifocales o masivos.

Gráfica 29. Curva de progresión pT3a según la extensión de los márgenes (método de Kaplan-Meier)



Ext. Margen	pacientes	progresión	% libre de progresión
Negativo-unifocal	49	7	85,71
Multifocal-masivo	21	6	71,43
	70	13	81,43

Log Rank ,1446 1-β: 14%

En este caso, la falta de significación estadística (p: 0,14446) carece de valor debido al poder estadístico tan bajo (14%). A los 5 y 9 años, la probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica en los pacientes con margen negativo y unifocal fue del 75,4% y el 88,2% respectivamente.

4.6. PROGRESIÓN EN LOS LOCALMENTE AVANZADOS T3A

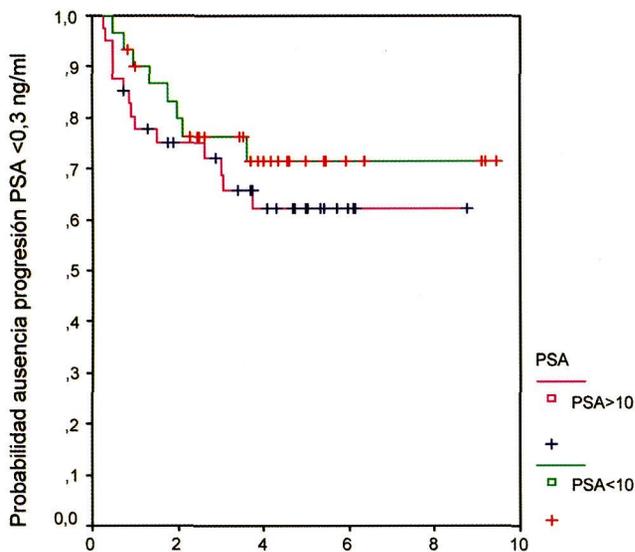
4.6.1. Progresion en función de los datos preoperatorios T3a

4.6.1.1. Progresión según PSA preoperatorio T3a

De los 72 pacientes en los que constaba el PSA, el valor era igual o inferior a 10 ng/ml en 31 (43,1%), en 19 (26,3%) inferior a 20 y en los 11 (15,3%) restantes

superior. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica entre ambos grupos (PSA < 10 ng/ml vs PSA > 10 ng/ml) p 0,3905.

Gráfica 30. Curva de progresión en T3a según el PSA preoperatorio (método de Kaplan-Meier)



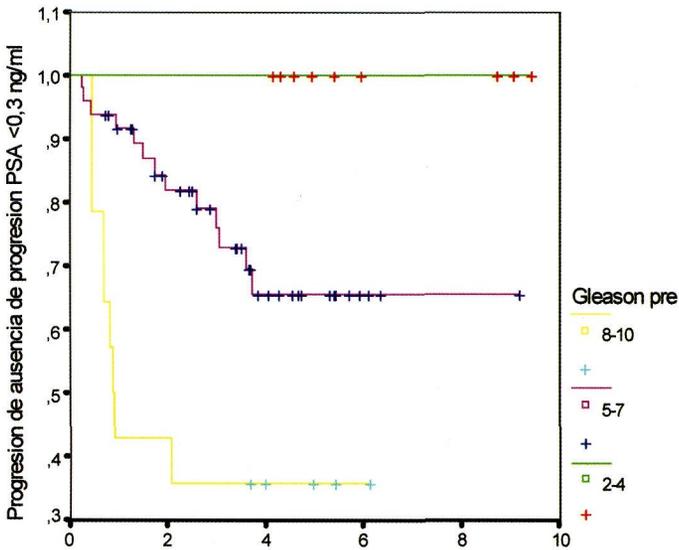
PSA	pacientes	progresión	%libre de progresión
PSA<10	31	8	74,19
PSA>10	41	14	65,85
	72	22	69,44

Log Rank 0,3905

4.6.1.2. Progresión según Gleason en biopsia T3a

La probabilidad de ausencia de progresión fue estadísticamente diferente en los pacientes con una puntuación de Gleason ≤ 7 y en los que presentaron una puntuación de Gleason ≥ 8 (p 0,0005). Ninguno de los 9 (12,5%) pacientes con una puntuación de Gleason ≤ 4 progresó.

Gráfica 31. Curva de progresión en T3a según el Gleason biopsia (método de Kaplan-Meier)



Gleason pre	pacientes	progresión	%libre de progresión
2-4	9	0	100,00
5-7	49	13	73,47
8-10	14	9	35,71
	72	22	69,44

Log Rank 0,0007

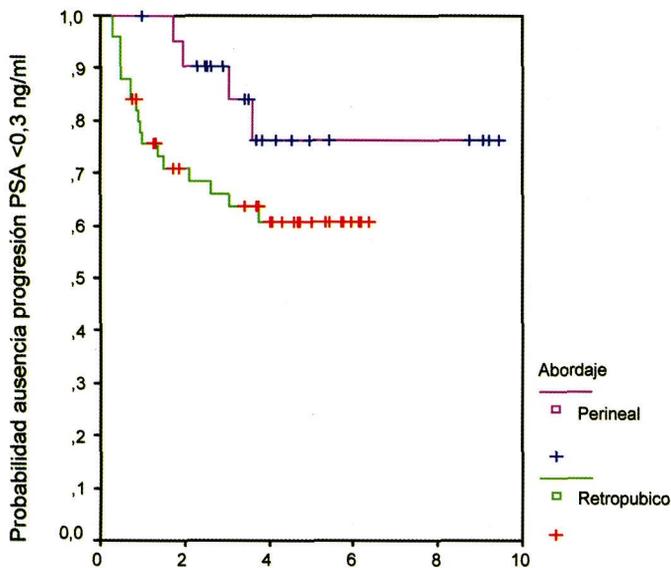
A los 5 y 9 años, la probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica en los pacientes con una puntuación de Gleason de ≤ 7 fue del 73,16%. No progresó ningún paciente con Gleason ≤ 7 a partir de los 3,7 años de seguimiento.

4.6.2. Progresión en función de los datos quirúrgicos T3a

4.6.2.1. Progresión según abordaje quirúrgico T3a

Si comparamos los abordajes quirúrgicos, la PRR se realizó en 50 (69,4%) y la PRP en los 22 (30,5%) restantes. Progresaron 18 (36%) de los pacientes sometidos a una PRR y 4 (18,2%) de los sometidos a una PRP. Al comparar ambos abordajes quirúrgicos no se observaron diferencias estadísticamente significativas $p: 0,1003$.

Gráfica 32. Curva de progresión en T3a según el abordaje quirúrgico (método de Kaplan-Meier)



Abordaje	pacientes	progresión	%libre de progresión
PRR	50	18	64,00
PRP	22	4	81,82
	72	22	69,44

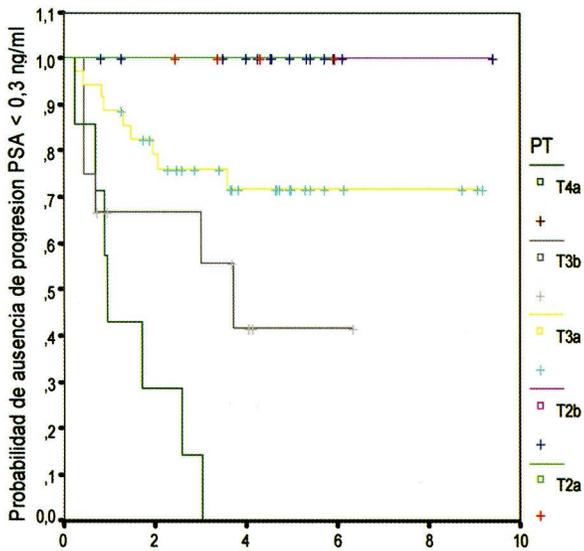
Log Rank 0,1003

4.6.3. Progresión en función del estudio patológico T3a

4.6.3.1. Progresión según estadio patológico T3a

El estadio patológico de los 72 pacientes con un estadio clínico T3a sometidos a una prostatectomía radical fue: 18 pT2 (25%), 35 pT3a (48,6%), 12 pT3b (16,6%) y 7 pT4a (9,7%). Es decir, 18 (25%) fueron sobreestadiados clínicamente y resultaron pT2. De los 18 pacientes con enfermedad confinada al órgano ninguno progresó en el período de seguimiento. Los tumores con infiltración de las vesículas seminales o estructuras adyacentes diferentes a las vesículas presentaron un altísimo porcentaje de progresión

Gráfica 33. Curva de progresión en T3a según el estadio patológico (método de Kaplan-Meier)



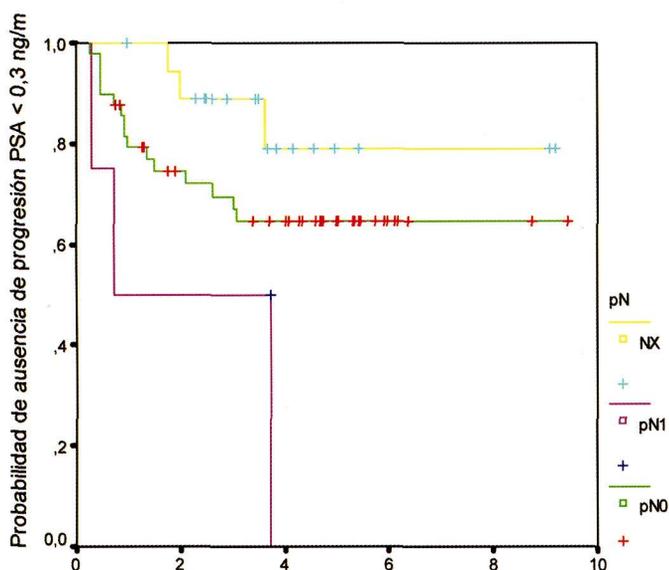
pT	pacientes	progresión	%libre de progresión
pT2a	4	0	100,00
pT2b	14	0	100,00
pT3a	35	9	74,29
pT3b	12	6	50,00
pT4a	7	7	0,00
	72	22	78,50

Log Rank 0,0000

4.6.3.2. Progresión según estado de los ganglios linfáticos T3a

La mayoría de los pacientes con infiltración de los ganglios linfáticos progresaron, antes de los cuatro años. En cambio, el comportamiento de los pacientes en los que no se realizó la linfadenectomía y que teóricamente tenían un elevado riesgo de infiltración linfática debido a su estadio clínico, fue mejor que el de los pacientes sometidos a una linfadenectomía y sin metástasis ganglionares.

Gráfica 34. Curva de progresión en T3a según ganglios linfáticos (método de Kaplan-Meier)



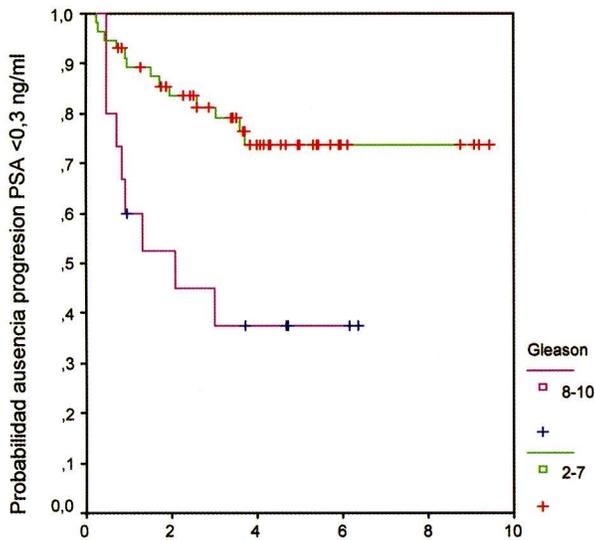
N	pacientes	progresión	%libre de progresión
pN0	49	16	67,35
pN1	4	3	25,00
NX	19	3	84,21
	72	22	69,44

Log Rank 0,0349

4.6.3.3. Progresión según Gleason pieza quirúrgica T3a

Si seleccionamos sólo a los pacientes T3a y los dividimos por grados de diferenciación celular en tres grupos: 1 (1,4%) tenía una puntuación de Gleason ≤ 4 , 56 (77,7%) una puntuación de Gleason 5-7 y los 15 (20,8%) restantes una puntuación de Gleason ≥ 8 . El único paciente con Gleason ≤ 4 no progresó, progresaron 13 (23,1%) de los 56 Gleason 5-7 y 9 (60%) de los 15 Gleason ≥ 8 .

Gráfica 35. Curva de progresión T3a según el Gleason en pieza quirúrgica (método de Kaplan-Meier)



Gleason pq	pacientes	progresión	%libre de progresión
5-7	57	13	77,20
8-10	15	9	40,00
	72	22	69,44

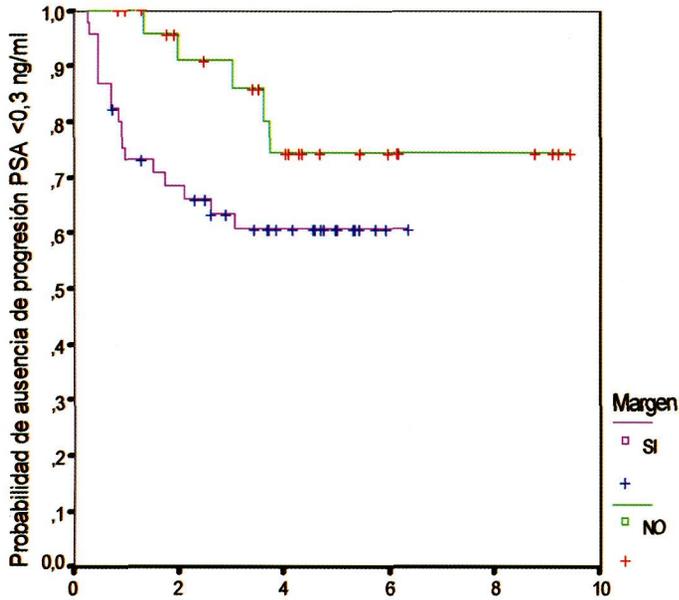
Log Rank 0,0005

A los 5 y 9 años, la probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica a los 10 años en los pacientes con una puntuación de Gleason ≤ 7 fue del 72,5%. La probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica a los 5 años en los pacientes con una puntuación de Gleason de ≥ 8 fue del 35,7%.

4.6.3.4. Progresión según márgenes quirúrgicos T3a

En los T3a, 45 (62,2%) pacientes presentaron márgenes quirúrgicos positivos. Del total de pacientes, progresaron 17 (37,8%) con márgenes positivos y 5 (18,5%) con márgenes negativos.

Gráfica 36. Curva de progresión T3a según los márgenes quirúrgicos (método de Kaplan-Meier)



Margen	pacientes	progresión	%libre de progresión
NO	27	5	81,48
SI	45	17	62,22
	72	22	69,44

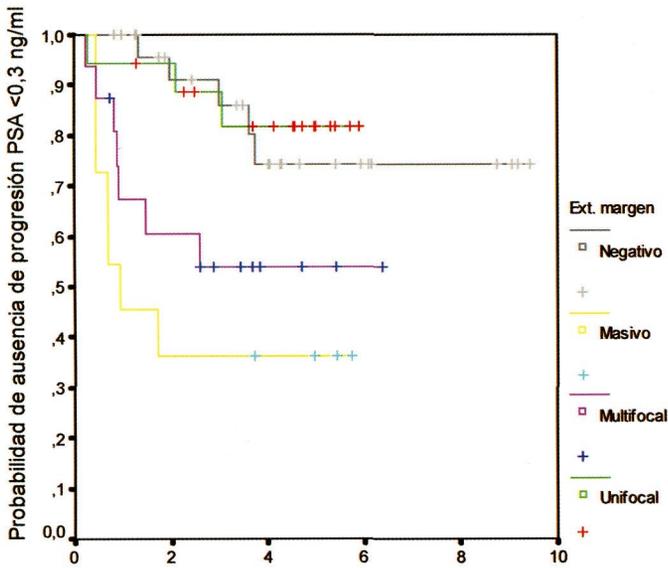
Log Rank 0,0776

A los 5 y 9 años, la supervivencia libre de progresión bioquímica en los pacientes con margen negativo y positivo fue del 74,4% y 60,7% respectivamente. No progresó ningún paciente de este grupo a partir de los 3,7 años de seguimiento.

4.6.3.5. Progresión según extensión de márgenes T3a

De los 72 pacientes, presentaron márgenes quirúrgicos positivos 45 (62,5%), de ellos 18 (40%) fueron unifocales, 16 (35,5%) multifocales y 11 (24,4%) masivos.

Gráfica 37. Curva de progresión T3a según la extensión de los márgenes (método de Kaplan-Meier)



Ext. marg	pacientes	progresión	%libre de progresión
negativo	27	5	81,48
Unifocal	18	3	83,33
multifocal	16	7	56,25
masivo	11	7	36,36
	72	22	69,44

Log Rank 0,0026.

Es decir, el comportamiento de los pacientes con márgenes unifocales fue incluso mejor que el de los pacientes con márgenes negativos. Si sumamos estos dos grupos, nos encontramos con 45 (62,5%) pacientes con un comportamiento muy parecido, y significativamente muy diferente al de los pacientes con márgenes multifocales y masivos que presentaron una probabilidad de progresión muy alta.

4.7. COMPARACIÓN DE ABORDAJES

La siguiente tabla establece la comparación de las características clínicas y patológicas según los abordajes quirúrgicos (PRR y PRP sin linfadenectomía).

Tabla 26. Comparación de las características clínicas y patológicas según abordaje quirúrgico

	PRP, Nº (%)	PRP + LLP, Nº (%)	PRR, Nº (%)
PSA<10	92 (98,9)	3	35 (36,8)
PSA>10	1 (1,1)	5	60 (63,2)
Gleason ≤ 7	93 (100)	7	79 (79,8)
Gleason ≥ 8	0 (0)	1	20 (20,2)
T1c ecogr.	5 (5,3)	0	6 (6,1)
T2 ecogr.	69 (74,2)	5	40 (40,4)
T3a ecogr.	19 (20,5)	3	50 (50,5)
T3b ecogr.	0 (0)	0	3 (3)
pT2	57 (61,3)	2	36 (36,4)
pT3a	29 (31,2)	3	38 (38,4)
pT3b	4 (4,3)	0	17 (17,1)
pT4	3 (3,2)	3	8 (8,1)
Margen (-)	55 (59,2)	2	38 (38,4)
Margen (+)	38 (40,8)	5	61 (61,6)
Margen unifocal	19 (50)	2	27 (44,3)
Margen multifocal-masivo	19 (50)	3	34 (55,7)
TOTAL	93	8	99

4.7.1. Datos quirúrgicos

4.7.1.1. Pérdidas sanguíneas según vía de abordaje

Las pérdidas sanguíneas fueron diferentes según el abordaje quirúrgico.

Tabla 27. Tabla de contingencia entre pérdidas sanguíneas y transfusión

		Intervención			Total
		PRR	PRP "ALONE"	PRP + LLP	
Pérdidas sanguíneas	<500 cc	10 10,1%	56 60,2%	2 25,0%	68 34,0%
	501-1000	39 39,4%	22 23,7%	3 37,5%	64 32,0%
		1001-1500	20 20,2%	9 9,7%	3 37,5%
	1501-2000	19 19,2%	5 5,4%		24 12,0%
		>2000	11 11,1%	1 1,1%	
	Total		99 100,0%	93 100,0%	8 100,0%

El 83,7% de los pacientes sometidos a una PRP “alone” tuvieron unas pérdidas inferiores a los 1000 cc frente al 49,1% de los pacientes sometidos a una PRR.

4.7.1.2. Tasa de transfusión según vía de abordaje

De los 200 pacientes, no se transfundió a 132 (66%): 50,5% PRR frente al 84,9% PRP “alone”. En ningún caso se transfundió más de 2 (UI) en el abordaje perineal “alone”, frente al 18% de los pacientes sometidos a una prostatectomía radical retropúbica.

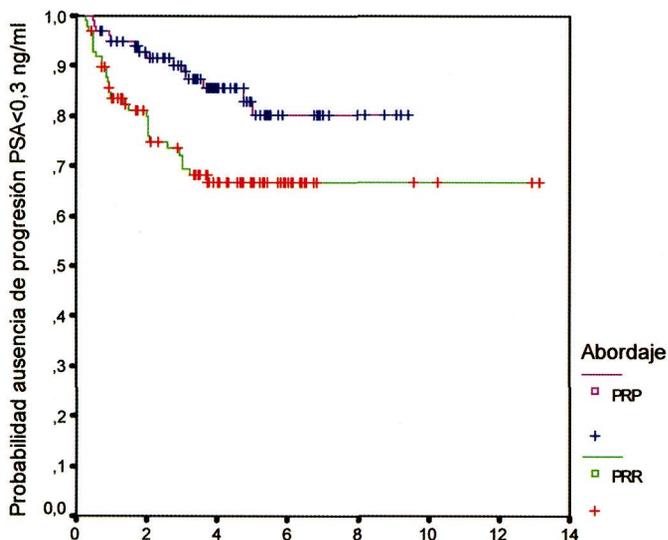
Tabla 28. Tabla de contingencia entre unidades de transfusión sanguínea e intervención

		Intervencion			Total
		PRR	PRP "ALONE"	PRP + LLP	
Transfusión	0 ui	50	79	3	132
		50,5%	84,9%	37,5%	66,0%
	1-2 ui	31	14	2	47
		31,3%	15,1%	25,0%	23,5%
	>3 ui	18		3	21
		18,2%		37,5%	10,5%
Total		99	93	8	200
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

4.7.2. Resultados oncológicos según vía de abordaje

Los criterios de selección fueron diferentes para los dos abordajes, lo cual entraña un sesgo importante que explica las diferencias en los resultados. La tasa de progresión en la PRP fue del 14% frente al 29% en la PRR.

Gráfica 38. Curva de progresión según vía de abordaje (método de Kaplan-Meier)



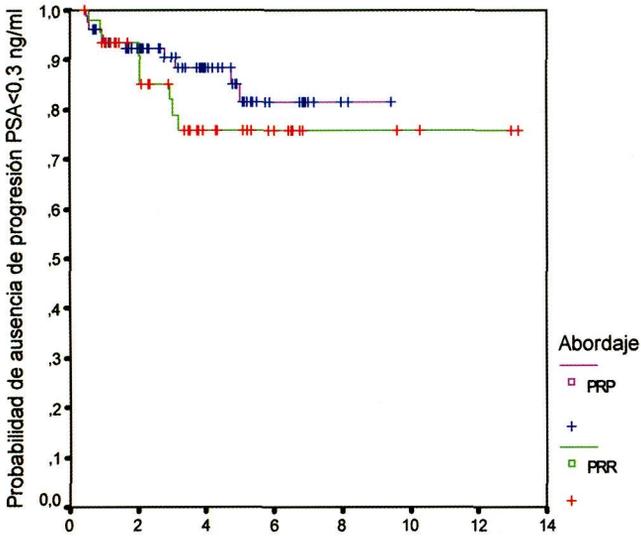
Abordaje	pacientes	progresión	%libre de progresión
PRR	99	29	70,71
PRP	101	14	86,14
	200	43	78,50

Log Rank ,0060

4.7.2.1. Resultados oncológicos \leq T2 según vía de abordaje

En cambio si seleccionamos sólo los pacientes con enfermedad clínicamente localizada ambos abordajes son semejantes, progresan 9 (19,5%) de las PRR y 10 (12,6%) de las PRP. Al comparar ambos abordajes quirúrgicos no se observaron diferencias estadísticamente significativas (p : 0,2983).

Gráfica 39. Curva de progresión $\leq T2$ según vía de abordaje (método de Kaplan-Meier)



Abordaje	pacientes	progresión	%libre de progresión
PRR	46	9	80,43
PRP	79	10	87,34
	125	19	84,80

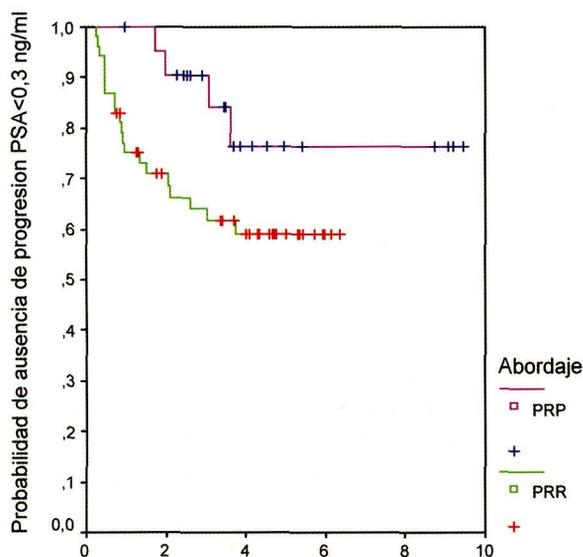
Log Rank ,2983

A los 5 y 10 años, la probabilidad de que los pacientes cáncer de próstata clínicamente localizado sometidos a una prostatectomía radical retropúbica o perineal no presenten progresión bioquímica fue del 75,6 % y 81,4% respectivamente. Ningún paciente incluido en este grupo ($\leq T2$) progresó después de los 4,9 años.

4.7.2.2. Resultados oncológicos $\geq T3a$ según vía de abordaje

Si seleccionamos solo los pacientes con enfermedad localmente avanzada, progresan 20 (37,7%) de las PRR y 3 (15,7%) de las PRP. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión bioquímica entre ambos grupos (PRR vs PRP) p 0,0711.

Gráfica 40. Curva de progresión $\geq T3a$ según vía de abordaje (método de Kaplan-Meier)



Abordaje	pacientes	progresión	%libre de progresión
PRR	53	20	62,26
PRP	22	4	81,82
	75	24	68,00

Log Rank 0,0745

4.7.3. Resultados funcionales según vía de abordaje

4.7.3.1. Recuperación de la Continencia según abordaje

El 94,5% de los pacientes intervenidos mediante prostatectomía radical recuperaron la continencia. Si excluimos a los pacientes en los que realizamos LLP, la tasa de recuperación de la continencia fue 96,9% sin diferencia entre los dos abordaje quirúrgicos utilizados.

Tabla 29. Tabla de contingencia entre abordaje quirúrgico y recuperación de continencia

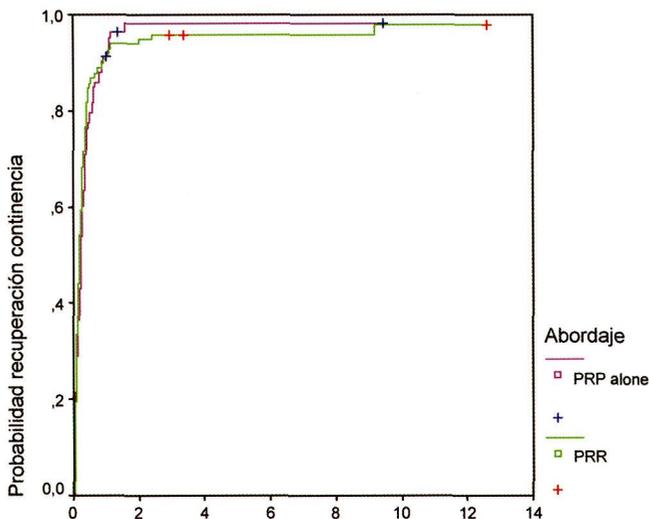
		CONTINENCIA		
		SI	NO	Total
INTERVENCIÓN	PRR	95	3	98
		96,9%	3,1%	100,0%
	PRP Alone	90	3	93
		96,8%	3,2%	100,0%
Total		185	6	191
		96,9%	3,1%	100,0%

En la PRP alone el 61,1% de los pacientes recuperaron la continencia antes de los 90 días con una media de 98 días. El tiempo máximo de recuperación fue de 17 meses, a partir de ese momento ningún paciente consiguió su restauración. En los últimos años hemos observado una restauración de la continencia antes de los 30 días en la mayoría de los pacientes con el abordaje perineal.

En la PRR alone el 70,5% de los pacientes recuperaron la continencia antes de los 90 días con una media de 118 días. El tiempo máximo de recuperación fue de 110 meses, a partir de ese momento ningún paciente consiguió su restauración.

Es decir, la tasa de restauración y el tiempo medio de recuperación de la continencia con ambos abordajes son semejantes, siendo el tiempo medio discretamente inferior con el abordaje perineal (118 días PRR vs 98 días PRP).

Gráfica 41. Curva de recuperación de continencia según vía de abordaje (método de Kaplan-Meier)



Abordaje	pacientes	continencia	% de recup. continencia
PRR	98	95	96,94
PRP alone	93	90	96,77
	191	185	96,86

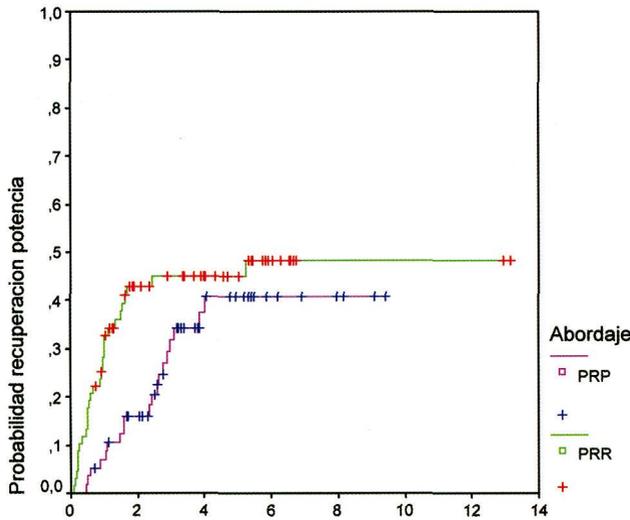
Log Rank 0,5613

4.7.3.2. Recuperación de la potencia según abordaje

En 199 (99,5%) de los pacientes obtuvimos información relativa al estado de la potencia sexual antes de la intervención quirúrgica, de ellos 127 (63,8%) eran previamente potentes y los 72 (36%) restantes sin erecciones o erecciones parciales insuficientes para el coito fueron considerados impotentes.

Tasa global de recuperación de potencia del 38,9%. La preservación de la potencia con ambos abordajes es diferente, siendo el porcentaje superior por la vía retropúbica PRR (44,1%) frente al (32,7%) PRP.

Gráfica 42. Curva de recuperación de la potencia según vía de abordaje (método de Kaplan-Meier)



Abordaje	pacientes	potencia	% de recup. potencia
PRR	68	30	44,11
PRP	58	19	32,75
	126	49	38,88

Log Rank ,0637

4.7.4. Complicaciones según vía de abordaje

La vía retropúbica (PRR) se utilizó en 99 (49,5%) casos y en 101 (50,5%) la vía perineal (PRP).

En nuestra serie, se produjeron tres (2,9%) lesiones de pequeño tamaño en la cara anterior del recto, todas ellas en el abordaje perineal; tres (2,9%) casos de neuropraxia en miembro superior también relacionadas todas ellas con la vía perineal (PRP) y seis estenosis de la anastomosis vesicouretral, cinco relacionadas con el abordaje retropúbico y una con el perineal.

En nuestra serie no se produjo en ningún caso incontinencia fecal.

Tabla 30. Complicaciones según vía de abordaje quirúrgico

	PRR	PRP
Lesión rectal	0	3
Neuropraxia	0	3
Estenosis anastomosis vesico uretral	5	1

4.8. BLOQUEO HORMONAL INTERMITENTE DIFERIDO

Sólo 17 pacientes (8,5%) de los 43 con progresión bioquímica alcanzaron un PSA de 4 ng/ml, criterio necesario para iniciar el ciclo de bloqueo hormonal intermitente: 1 (1,3%) pT2b, 7 (10%) pT3a, 6 (27,3%) pT3b y 3 (21,4%) pT4a (Tabla 31).

Tabla 31. Tabla de contingencia entre estadio patológico y el BHID

		BAC INTERMITENTE		
		NO	SI	
pT	pT2a	17		17
		100,0%		100,0%
pT2b		76	1	77
		98,7%	1,3%	100,0%
pT3a		63	7	70
		90,0%	10,0%	100,0%
pT3b		16	6	22
		72,7%	27,3%	100,0%
pT4a		11	3	14
		78,6%	21,4%	100,0%
Total		183	17	200
		91,5%	8,5%	100,0%

El bloqueo hormonal intermitente parece ser particularmente efectivo en los pacientes con progresión bioquímica aislada seguidos tras una prostatectomía radical retropúbica. Se beneficiaron de la instauración del bloqueo hormonal intermitente diferido (BHID) sobre todo los pacientes con preservación de la función sexual (36,4%) (Tabla 32).

El número de ciclos por paciente fue 1,25. La respuesta al tratamiento continuó durante más de dos ciclos de tratamiento. Sin embargo, a medida que el número de ciclos aumentaron, decreció el periodo de tiempo fuera de tratamiento. El incremento del Nadir de PSA precedió el fracaso terapéutico e disminuyó el tiempo entre los diferentes ciclos secuenciales en un mismo paciente.

Tabla 32. Tabla de contingencia entre BHID y potencia sexual

		RECUPERACION POTENCIA		Total
		SI	NO	
BHID	NO	45 38,8%	71 61,2%	116 100,0%
	SI	4 36,4%	7 63,6%	11 100,0%
Total		49 38,6%	78 61,4%	127 100,0%

DISCUSIÓN

5

PROSTATECTOMÍA RADICAL RETROPÚBICA O PERINEAL COMO
MONOTERAPIA EN EL CARCINOMA DE PRÓSTATA CLÍNICAMENTE
LOCALIZADO Y LOCALMENTE AVANZADO

5.1. OPCIONES TERAPEÚTICAS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

El enfoque terapéutico actual para los pacientes diagnosticados de un carcinoma de próstata clínicamente localizado o localmente avanzado es controvertido y recoge prácticamente todas las opciones disponibles. La evolución de los pacientes con carcinoma de próstata que estimamos confinado a la glándula, sometidos a cualquiera de las opciones terapéuticas actuales sigue siendo incierta. Aunque pueda ser lenta, la progresión tumoral será inexorable en muchos pacientes, al menos hasta que se desarrollen abordajes terapéuticos biológicamente apropiados que modifiquen el desarrollo del comportamiento maligno de estos tumores (Foster, 1999).

Quienes aplican la conducta expectante limitan esta indicación a los pacientes diagnosticados de CaP con más de 70 años o expectativa de vida inferior a los 10 años y con bajo estadio clínico. Sin embargo, el manejo expectante de los pacientes jóvenes en estadio T2 no ofrece ningún tipo de garantía, puesto que existe un riesgo elevado de que desarrollen una enfermedad avanzada precozmente, como se comprobó en el 42% de los pacientes con cáncer moderadamente diferenciado que desarrollaron metástasis a distancia a los 10 años (Chodak, 1994) (Brasso, 1999) (Holmberg, 2002). También se ha constatado un incremento considerable en el consumo de recursos asistenciales en los pacientes sometidos a esta modalidad terapéutica (Aus, 2002).

La radioterapia en cualquiera de sus modalidades sigue sometida a la crítica razonable de quienes sostenemos que, en estadios con posibilidad de extirpación completa, no puede competir con la prostatectomía radical dada la actual minimización de la morbimortalidad de esta última (Walsh, 2000). Esta modalidad terapéutica presenta varios inconvenientes, que se pueden resumir en: 1) imposibilidad de conseguir un estadio patológico que revele la realidad de lo que estamos tratando, 2) persistencia de PSA y de células tumorales en el caso de efectuar una biopsia ulterior (Zietman, 1993), 3) morbilidad progresiva por lesión actínica en

los tejidos y órganos adyacentes, que minimizada persiste, aún con los indudables progresos en sus modalidades y pautas de administración (Zelevsky, 2002), 4) aparición tardía de otros tumores radioinducidos (Brenner, 2000), cuestión, a nuestro entender, insuficientemente destacada, 5) gran dificultad y morbilidad inherente a cuanta cirugía pelviana reparadora haya que realizar en esos pacientes, en ocasiones por patología secundaria a la propia radioterapia, 6) No mejora las tasas de continencia y de potencia a 5 años, que actualmente se obtienen con la prostatectomía radical (Walsh, 2000), 7) riesgo elevado de progresión bioquímica en los pacientes con tumores clínicamente localizados y una edad inferior a los 60 años (Rosser, 2002), 8) alta asociación con segundos tratamientos como el bloqueo hormonal (Grossfeld, 2002), que además imposibilitan determinar con claridad hasta que punto se pueden atribuir a la radioterapia los teóricos efectos beneficiosos que se puedan atribuir a estas asociaciones.

El bloqueo hormonal (BH), aunque útil en algunas situaciones clínicas, no ofrece ventajas significativas en cuanto a la supervivencia de los pacientes. Serían candidatos potenciales aquellos pacientes que rechazan otras opciones terapéuticas más agresivas o aquellos pacientes que por razones de edad o condiciones concomitantes no fueran buenos candidatos a ellas (Grossfeld, 2001).

Los datos comparativos de las distintas alternativas terapéuticas con fines curativos en el tratamiento del cáncer de próstata favorecen a la prostatectomía radical. Han y cols demostraron que los pacientes intervenidos mediante PRR por cáncer prostático clínicamente localizado presentaron una tasa del 18% de aparición de enfermedad metastásica a los 15 años. Esta es una cifra considerablemente mejor que la que se obtiene con el tratamiento conservador, y justifica la PRR como tratamiento de elección en los hombres con enfermedad clínicamente localizada, que no presentan otras complicaciones, y que tienen una esperanza de vida superior a los 10 años (Han, 2001). En otro estudio contemporáneo, no randomizado y con pacientes con características semejantes (cT1-T2, Gleason < 7), Polascik observó que a los 7 años el 98% los pacientes sometidos a una PRR tenían PSA < 0,2 ng/ml frente al 79% de los pacientes tratados con braquiterapia que presentaron un PSA < 0,5 ng/ml (Polascik, 1998).

Los mejores candidatos para la prostatectomía radical con fines curativos son los pacientes con un cáncer de próstata confinado al órgano. Aunque tradicionalmente la cirugía ha sido desestimada en los pacientes con enfermedad localmente avanzada por el riesgo elevado de progresión bioquímica, local o sistémica, algunos autores preconizan su realización en ciertos casos de enfermedad localmente avanzada (Van Den Ouden, 1998) o con metástasis ganglionares regionales limitadas (Schmid, 1997) (Messing, 1999).

Nosotros compartimos esa opinión, y desde el principio hemos incorporado la prostatectomía radical como primera y única indicación terapéutica en los

pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado o que clínicamente aparentaban en la ecografía una extensión extracapsular focal o mínima, en la mayoría de las ocasiones con una finalidad curativa. Estaría por ver hasta qué punto sería razonable, dada la indeterminación del estadio patológico real, la minimización de la morbilidad de la técnica, la relativa buena evolución clínica, la tardía progresión en la mayoría de los casos, y buena calidad de vida (probablemente mejor que con las otras alternativas terapéuticas disponibles actualmente) el establecer una indicación de prostatectomía radical “compasiva” en estadios más avanzados (todo el pT3a y el pT3b e incluso algún pT4).

5.2. DETERMINACIÓN DEL ESTADIO CLÍNICO

Uno de los objetivos de la determinación del estadio clínico es definir con precisión la extensión anatómica del tumor para poder establecer o desestimar la indicación de cirugía radical. Sin embargo, los criterios para establecer el estadio clínico son muy dispares e imprecisos, en la mayoría de las ocasiones están mal definidos, y los métodos de estadiaje existentes no son suficientes para asegurar que el tumor esté confinado al órgano (Isorna, 2001).

La definición del estadio clínico local para indicar una prostatectomía radical, se basa, en la mayoría de los estudios, solamente, en el tacto rectal a pesar de sus limitaciones (Catalona, 1999) (Han, 2001) (Hull, 2002). En la actualidad más del 43% de los pacientes con cáncer de próstata se diagnostican por biopsia efectuada únicamente por detectar un PSA elevado a pesar de un tacto rectal anodino (Han, 2001), hecho que evidencia claramente la insuficiencia de este método para precisar el estadiaje clínico. Catalona, en una serie de 638 pacientes con estadio clínico T1c, observó una tasa de confinamiento del 70%, márgenes positivos 20%, invasión de vesículas seminales 5% (Ramos, 1999). Walsh y cols, encuentran en su serie de 2404 pacientes con enfermedad clínicamente localizada: T1, T2 y T3a (que él incluye dentro de los clínicamente localizados), sólo un 51% de órganos confinados en el estudio histológico definitivo (Han, 2001). Van Den Ouden, en su serie de T3, el 18% de los pacientes fueron sobreestadiados y tenían una enfermedad localizada en el estudio patológico definitivo (Van den Ouden, 1998).

La ecografía transrectal también tiene muchas limitaciones para establecer el estadio clínico en el cáncer de próstata (Engelbrecht, 2000). Más del 40% de los cánceres son isoecoicos y por lo tanto “invisibles” en la ecografía transrectal (Ornstein, 2001) (Ellis, 1994). La sensibilidad para la detección de la enfermedad extraprostática es sólo de un 65% (Ukimura, 1998) y su uso para determinar el riesgo de márgenes positivos es igualmente muy problemática (Applewhite, 2001).

En nuestra serie y con nuestros métodos de estadiaje (Tacto rectal, PSA y ecografía transrectal) el porcentaje de pacientes con la enfermedad confinada al órgano en el estudio definitivo de la pieza de prostatectomía fue del 47%, semejante al descrito por otros autores con criterios más selectivo a la hora de definir las indicaciones de la prostatectomía radical. En los pacientes con enfermedad clínicamente localizada (T1-T2) la tasa de confinamiento fue del 60%, cifra muy superior a la descrita por otros autores. En los pacientes estimados en estadios clínicamente confinados observamos una tasa de infraestadiaje del 24% que resultaron en realidad ser pT3a. Sin embargo en los que con nuestro método de estadiaje, en el que incluimos la ecografía transrectal, estimamos que ya habían rebasado la cápsula, y aun así indicamos la cirugía por entender que aún podríamos aspirar al margen negativo, y por ende a la curación, obtuvimos un supraestadiaje del 26,1% que resultaron realmente órgano confinados en la pieza quirúrgica.

Por lo tanto, con los métodos de estadiaje actuales es muy difícil conocer con una precisión superior al 60% el estatus real de confinamiento del tumor prostático.

5.2.1. Valor del PSA en el estadiaje clínico

Se han efectuado diversos estudios con el fin de establecer la correlación entre el PSA prequirúrgico y el estadio clínico local (Ruckle, 1994). Aunque generalmente los niveles elevados de PSA se asocian a una probabilidad mayor de enfermedad localmente avanzada, no es sorprendente que un paciente con un nivel de PSA \leq 10 ng/ml presente extensión extracapsular o infiltración de las vesículas seminales.

En nuestra serie, 119 (60,7%) pacientes presentaron PSA preoperatorio $<$ 10 ng/ml, 53 (27%) entre 10,1 y 20 y 24 (12%) superior a 20 ng/ml. Estos datos no difieren de los publicados por otros autores. En la serie de Johns Hopkins, el porcentaje de pacientes con PSA $<$ 10 ng/ml fue del 79% y en la de Baylor College del 51,3% (Han, 2001) (Hull, 2002).

Independientemente del estadio ecográfico y grado tumoral, en nuestra serie, el tumor estaba confinado al órgano en el 60% de los pacientes con un PSA $<$ 4 ng/ml, y no se encontró invasión de las vesículas seminales o metástasis linfáticas en ninguno de ellos. Entre los pacientes con PSA de 4,1 a 10 ng/ml, se mantuvo ese mismo porcentaje de confinamiento al órgano (60%), se incrementó la proporción de pacientes con invasión de las vesículas seminales (6,7%) y no se encontró en ningún caso metástasis linfática. Entre los pacientes con PSA de 10 a 20 ng/ml, decreció el porcentaje de confinamiento al órgano (32,1%), se incrementó la proporción de pacientes con invasión de las vesículas seminales (13,2%) y se encontró invasión linfática en tres (5,6%) pacientes. El 25% de los pacientes

con PSA > 20 ng/ml tenían una enfermedad confinada al órgano y el 33,3% invasión de las vesículas seminales y en el 12,5% metástasis linfática (Tabla 3).

Si relacionamos el PSA con la presencia y extensión de los márgenes quirúrgicos en la pieza de prostatectomía radical, observamos que el 93,7% de los pacientes con PSA < 4 ng/ml se asociaron a ausencia de márgenes o infiltración unifocal de los bordes quirúrgicos. En cambio, en los pacientes con PSA > 20 ng/ml la incidencia de márgenes multifocales o masivos fue 50%.

Densidad de PSA (DPSA)

Diversos autores han diseñado estudios para valorar el papel que desempeña la DPSA en la detección del cáncer de próstata. Bazinet reveló que el valor límite más adecuado para la indicación de las biopsias de próstata se situaban en 0,15 (Bazinet 1994). Sin embargo, otros autores han señalado que la DPSA no es un indicador fiable para establecer esta indicación (Cookson, 1995). En nuestra serie, 27 (14,4%) pacientes no se habrían diagnosticados si se hubiera utilizado la DPSA > 0,15 como única indicación de biopsia. La DPSA tampoco ha demostrado ser superior al PSA para la estratificación clínica (Shinohara, 1994).

5.2.2. Valor de la ecografía en el estadiaje clínico

Entre los métodos de estadiaje que en los últimos años han venido a iluminar esta cuestión, ha surgido la ecografía transrectal, cuyo auténtico valor, como herramienta clínica para definir con exactitud el estadio local, permanece todavía por dilucidar.

En nuestra serie, cuando analizamos la precisión de la ecografía TR como método de estadiaje aislado observamos que, a pesar de las limitaciones de este procedimiento, la correlación entre el estadio clínico y patológico fue del 63,5% el los pacientes T1-T2, cifra muy superior al 50,3% que obtuvimos al utilizar el tacto rectal como único método de estadiaje (Tabla 9).

Por lo tanto, a pesar de la dificultad de los métodos de estadiaje actuales para conocer con precisión el estatus real de confinamiento del tumor prostático, los datos de nuestro estudio con el uso de la ecografía superan ampliamente a los datos encontrados con los otros métodos de estadiaje (TR y PSA) y justifican su uso en el estadiaje clínico.

Otro aspecto notable es la similitud en las tasas de órgano confinamiento histológico (47%) entre nuestro estudio, en el que se incluyeron dentro de las indicaciones de la prostatectomía radical a los pacientes con enfermedad extra-prostática mínima detectada mediante ecografía transrectal y algunos casos con

enfermedad más avanzada, y la observada en otras series con unos criterios de selección más estrictos en los que se excluyó de la indicación quirúrgica a los pacientes con enfermedad localmente avanzada. Este hecho se podría explicar porque en esas series se utilizó para el estadiaje clínico únicamente el TR y el PSA (Catalona 1999; Han, 2001; Hull, 2002). En cambio, nosotros hemos incluido la ecografía transrectal en nuestro protocolo de estudio que, a pesar, de su subjetividad nos aporta una aproximación más detallada a la próstata, y nos permite definir con más exactitud el estadio local del cáncer de próstata.

En nuestras manos, la ecografía transrectal ha permitido identificar con más precisión la presencia de tumor extracapsular que con el TR, y por lo tanto, aunque extendemos la indicación a la enfermedad localmente avanzada (T3a), es posible que en realidad estemos operando aproximadamente al mismo tipo de pacientes que esas otras series; y que, aunque sólo intervienen tumores clínicamente localizados, identifican peor la extensión extracapsular. Esto explica que las tasas de progresión que obtenemos sean prácticamente idénticas a las de esas series a las que hemos hecho referencia anteriormente.

La correlación entre el estadio clínico definido con la ecografía TR aisladamente y el estadio patológico, en la pieza de prostatectomía radical, fue del 63,5% en los tumores clínicamente localizados y del 50% en los localmente avanzado (pT3a). En cambio, la tasa de infraestadiaje en los clínicamente localizados y la tasa de supraestadiaje en los localmente avanzados fueron del 36,5% y 25% respectivamente (Tabla 12).

Otros autores sugieren que el PSA puede incrementar la sensibilidad de la ecografía transrectal para predecir el estadio patológico local. Ukimara y cols estudiaron como nuevo parámetro para predecir el estadio local, la extensión de la superficie de contacto del tumor con la cápsula prostática, determinada mediante ecografía y la tasa de PSA. La sensibilidad para la detección de la enfermedad extraprostática en 95 casos con lesión hipoeoica fue del 65% y su especificidad del 88% respectivamente (Ukimara, 1998).

En nuestra serie, cuando agrupamos a los pacientes con enfermedad clínicamente localizados (T1, T2) identificada mediante ecografía, valores séricos preoperatorios de PSA < 10 ng/ml y Gleason ≤ 7, la tasa de órgano confinados en el estudio patológico definitivo fue del 74,4%. En los T3a con mínima afectación extracapsular, la correlación fue del 55,5% y el supraestadiaje e infraestadiaje fue del 29,6% y 14,8% respectivamente. Es curioso, que, si mantenemos los mismos criterios de Gleason y estadio clínico e incrementamos el valor de PSA > 20 ng/ml, aunque decrece la tasa de confinamiento (67,3%) en los clínicamente localizados, no cambian los porcentajes de supraestadiaje y correlación en los T3a.

En nuestra serie, la ecografía transrectal fue, además, útil para discriminar entre los pacientes que tenían afectación extracapsular (T3a) focal o mínima y aquellos que presentaban extensión extracapsular masiva.

La ecografía transrectal, también, es un método útil para estimar la probabilidad de márgenes quirúrgicos y su extensión. En el grupo de pacientes $\leq T2$ la incidencia de márgenes negativos y márgenes positivos unifocales fue del 56,5% y del 20,9% respectivamente y la de Mg (+) multifocales o masivos del 22,6%. En cambio, en los T3a la incidencia de márgenes negativos decreció (36,1%) y se incrementó la de Mg (+) unifocales y multifocales o masivos (27,8% y 36,1%).

5.2.3. Valor del Gleason en el estadiaje clínico

La probabilidad de confinamiento al órgano decreció a medida que se incrementó el PSA y aumentó la puntuación de Gleason, independientemente del estadio clínico otorgado. Los pacientes con una puntuación de Gleason (8-10) se asociaron mayoritariamente a extensión extracapsular, invasión de vesículas seminales o metástasis linfáticas. Partin y cols, en una serie de 4133 pacientes sometidos a una PRR por cáncer de próstata clínicamente localizado encontraron que en los pacientes con Gleason 7 sólo el 29% tenían la enfermedad confinada al órgano. La incidencia de invasión de vesículas seminales y metástasis linfáticas en ese mismo grupo fue 14% y 10% respectivamente (Partin, 1997). En nuestra serie, el 61% de los pacientes con PSA < 10 y Gleason ≤ 7 , independientemente del estadio clínico, presentaron una enfermedad confinada al órgano. En cambio, el 76% de los pacientes con puntuación de Gleason (≥ 8) presentaron una enfermedad localmente avanzada.

5.2.4. Nomogramas

En los últimos años, se han desarrollado unos nomogramas que son capaces de pronosticar el estadio patológico del tumor, utilizando diferentes parámetros preoperatorios. El nomograma más utilizado es el descrito y recientemente modificado por Partin que muestra la probabilidad de que el tumor se encuentre confinado al órgano, exista penetración capsular, invasión de las vesículas seminales o metástasis linfáticas, en función de la puntuación de Gleason, valor del PSA y estadio clínico (Partin, 1997) (Partin, 2001). Este nomograma fue validado externamente en los pacientes sometidos a una prostatectomía radical en la Clínica Mayo (Blute, 2000). Sin embargo, otros autores discrepan de la precisión de dicho nomograma a la hora de predecir que el tumor se encuentre confinado al órgano (Penson, 2002).

En España se han referido tres nomogramas: Villavicencio, Zudaire y Borque-Rioja (Villavicencio, 1998) (Zudaire, 1999) (Borque, 2001). El desarrollado por la escuela de Rioja es un modelo de regresión logística y de redes neurales, que muestra la probabilidad de que el tumor se encuentre confinado al órgano en el estudio

histológico de la pieza de prostatectomía en función de la edad, estadio clínico, puntuación de Gleason y valor del PSA preoperatorio (Borque, 2001).

Nuestro modelo multivariante para predecir la probabilidad de confinamiento histológico del tumor en la pieza de prostatectomía incluyó las siguientes variables: el PSA con un punto de corte de 10 ng/ml y la ecografía transrectal (clínicamente localizado/localmente avanzado). La puntuación de Gleason y el tacto rectal (TR) fueron excluidas de este modelo al carecer de significación estadística.

Con este modelo de regresión logística múltiple, un total 134 (verdaderos positivos más verdaderos negativos) pacientes fueron clasificados correctamente, lo que corresponde a un 70,5% de ajuste global, una sensibilidad del 63,3% y una especificidad del 77%. Esto significa que el modelo precisó mejor las características de no confinamiento que las de confinamiento de los tumores de próstata (Tabla 17). En nuestro modelo, pasar de un PSA < 10 a PSA > 10 incrementa, en nuestra serie, el riesgo de tener un tumor órgano no confinado en 2,45 veces [IC95% 1,28-4,70] y pasar de una ecografía TR con una sospecha de tumor confinado al órgano a una ecografía con sospecha de tumor no confinado aumenta el riesgo en 4,45 veces [IC95% 2,28-8,69].

Los hallazgos de nuestro estudio nos permiten establecer una nueva hipótesis: presumiblemente se podría incrementar la tasa de correlación clínico-patológica de los pacientes con indicación de prostatectomía radical, modificando el nomograma de Partin, sustituyendo el tacto rectal por la ecografía transrectal en la valoración del estadio clínico. Y si, además, convenimos que este dato ecográfico es subjetivo, podríamos ajustar de forma más precisa la predicción de confinamiento a la propia experiencia de cada grupo de trabajo y a sus propios resultados.

5.3. SUPERVIVENCIA

La supervivencia libre de metástasis a 10 años permite evaluar de manera razonable la eficacia de un tratamiento para el cáncer de próstata localizado. La supervivencia específica con un seguimiento de 15 años es necesaria para medir el impacto de un tratamiento determinado en el cáncer de próstata localizado (Chatelard, 2002).

La supervivencia global y específica en nuestra serie fue del 97,5% y 99,5% respectivamente. La probabilidad de supervivencia global a los 13 años fue 86,5% y la relacionada con la enfermedad 91,7%. No se observaron diferencias en la supervivencia de los pacientes según variables preoperatorios, datos quirúrgicos o estadio anatomopatológico. Los resultados de otras series de prostatectomías radicales coinciden con nuestros datos (Catalona, 1999) (Han, 2001) (Hull, 2002).

Estas cifras, con este todavía corto seguimiento medio, se mantienen prácticamente idénticas si consideramos sólo los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado (pT3a), que suponen un porcentaje apreciable en nuestra serie (35%). Cuando comparamos este grupo localmente avanzado, al que intuitivamente se le presupone un mayor riesgo de progresión, y por lo tanto de menor supervivencia, con los escasos autores que intervienen a este grupo, nos surgen las siguientes consideraciones.

En nuestra serie, la probabilidad de supervivencia a los 12 años en los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado (pT3a) resultó 98,57%. Van den Ouden y Schröder revisaron diferentes series de pacientes con carcinoma de próstata localmente avanzado (pT3) sometidos únicamente a una prostatectomía radical. La supervivencia global a los 5, 10 y 15 fue del 75 al 88%, del 33 al 92% y 13 al 21% respectivamente. Las discrepancias en los resultados a los 10 y 15 años se podrían explicar, según refieren los mismos autores, por el estado de los ganglios linfáticos y las diferencias relacionadas con el momento de la cirugía (Van den Ouden, 2000).

Las diferencias encontradas entre la supervivencia de los pacientes con carcinoma localmente avanzado en nuestra serie y las revisadas por Van den Ouden y Schröder se podrían explicar, además, de por el estado de los ganglios y las diferencias relacionadas con el momento de la cirugía, por la morbilidad inherente a la hormonoterapia o radioterapia adyuvante que se utilizó en la mayoría de los centros para tratar a los pacientes con factores de mal pronóstico.

Nosotros no hemos utilizado la radioterapia ni el BAC en pauta precoz, y hemos elegido como única opción terapéutica, en los pacientes con progresión bioquímica, el bloqueo hormonal intermitente diferido (BHID). Creemos que esta pauta minimiza la morbilidad e incrementa la calidad de vida de los pacientes, e incluso pensamos que puede incrementar la supervivencia, lo cual sólo podría ser demostrado con seguimientos mucho más largos.

5.4. PROGRESION

De forma tradicional, los patólogos han intentado predecir el comportamiento de un tumor a partir de comparaciones entre las características histológicas de los tejidos. La búsqueda y reconocimiento de las características celulares que puedan predecir de forma precisa el comportamiento individual de un cáncer de próstata constituye uno de los grandes retos de la anatomía patológica aplicada a los tumores urológicos.

En la mayor parte de las series quirúrgicas, se utiliza para evaluar la progresión bioquímica, después de la prostatectomía radical, el PSA con un límite de detección

entre 0,1 y 0,4 ng/ml (Van den Ouden, 1998) (Han, 2001) (Hull, 2002) (Harris 2002) (Isorna, 2002). Chatelard ha definido la remisión completa como un nivel de PSA indetectables ($< 0,1$ ng/ml) durante al menos 7 años después de una prostatectomía radical (Chatelard, 2002).

Nuestra serie posee características de originalidad, ya que contempla a la ecografía transrectal como herramienta básica en el estadiaje clínico y unos criterios de selección diferentes para cada uno de los abordajes quirúrgicos. Por ese hecho la comparación de resultados con otras series quirúrgicas tiene grandes limitaciones y nos obliga, a la hora de estas comparaciones, a agruparlos en dos grandes grupos: tumores clínicamente localizados y localmente avanzados. Aun así, los resultados globales tienen un gran interés, ya que expresan en conjunto lo que hemos conseguido con nuestra pauta de actuación en los pacientes con un cáncer de próstata.

En nuestros primeros 200 pacientes consecutivos sometidos a una prostatectomía radical por carcinoma de próstata clínicamente localizado, y localmente avanzado, sin neoadyuvancia y con un seguimiento medio de 4,29 años, los resultados fueron los siguientes: clínicamente localizados 62,5%; histológicamente órgano-confinados 46,5%, cifra que se elevó al 60% al considerar solamente a los clínicamente localizados; un 11% presentaron extensión extraprostática y márgenes quirúrgicos negativos, un 23% extensión extraprostática y márgenes positivos, un 13,5% invasión de las vesículas seminales y un 2% metástasis en los ganglios linfáticos.

Aunque, en nuestra serie, los criterios de selección fueron diferentes e incluimos en la indicación de prostatectomía radical a pacientes con enfermedad extraprostática mínima detectada mediante ecografía transrectal y algunos casos con enfermedad más avanzada, nuestros resultados son parecidos a los de otras series con criterios de selección más restrictivos (T1-T2). La tasa de órgano confinados es similar a la observada por Han en una serie en la que podríamos referir la indicación de prostatectomía radical en los T3a (2%) como anecdótica. En cambio, el número de pacientes con afectación metastásica ganglionar en nuestra serie fue muy inferior (2% frente al 6%), aunque supuestamente el riesgo de aparición era muy superior (Han, 2001).

La tasa de progresión bioquímica (PSA $> 0,3$ ng/ml) en nuestra serie fue 21,5% (gráfica 2). La probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica a los 10 años en los pacientes con enfermedad clínicamente localizada (T1-T2) fue 78,2%. Ninguno de los pacientes incluidos en este análisis progresó después de los cinco años de seguimiento (gráfica 7).

Cuando comparamos la supervivencia libre de progresión a los 5 y 10 años entre los pacientes de nuestra serie (T1-T2-T3) y la observada por otros autores en tumores T1-T2 (Walsh, Catalona, Scardino), comprobamos la similitud en

cuanto a los resultados, a pesar de los criterios diferentes utilizados en la selección de los pacientes operados (Han, 2001) (Catalona, 1999) (Hull, 2002).

Si valoramos, en nuestra serie, la probabilidad de ausencia de progresión bioquímica a los 10 años ajustada a los niveles de PSA prequirúrgico, el rango dominante de PSA fue 4-10 ng/ml (53%) con una probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 10 años del 80,1%. En el grupo entre 10 y 20 ng/ml la probabilidad fue del 70 % y del 61% en el grupo con PSA > 20. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión bioquímica entre ambos grupos (PSA < 10 ng/ml vs PSA > 10 ng/ml. Un dato característico de nuestra serie fue la ausencia de significación estadística del PSA al valorar la supervivencia libre de progresión bioquímica, tanto cuando analizamos a todos los pacientes como cuando evaluamos por separado a los clínicamente localizados y localmente avanzado p 0,1049 (gráfica 4). En los pacientes con Gleason ≥ 7 la probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica fue 78,2% y en los tumores con Gleason ≥ 8 del 34% (gráfica 6).

La probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica a los 10 años en los tumores confinados al órgano, fue similar al reflejado en la literatura. Sin embargo, cabe destacar la alta supervivencia libre de progresión en los pT3a (gráfica 10).

En el modelo bivariante, las variables asociadas a la progresión bioquímica (PSA > 0,3 mg/ml) fueron la infiltración de las vesículas seminales, los márgenes multifocales o masivos y la puntuación de Gleason ≥ 8 .

De los 200 pacientes, 104 (52%) presentaron márgenes quirúrgicos positivos, de ellos 48 (46%) unifocales, 37 multifocales y 19 masivos. La probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica a los 10 años en los pacientes con márgenes negativos y positivos unifocales, fue 87% y 90,8% respectivamente (gráfica 14).

De los 48 pacientes con márgenes unifocales progresaron solo cinco (10,4%), de ellos cuatro se asociaron a otros factores de mal pronóstico: dos tenían una puntuación de Gleason ≥ 8 , uno afectación linfática y el otro infiltración del cuello.

Es importante destacar este hecho: nuestra tasa de márgenes es alta (52%), pero la mayoría de ellos son unifocales (46%) y no se asociaron a otros factores de mal pronóstico (afectación linfática, Gleason ≥ 8 o infiltración del cuello). El comportamiento de los pacientes con márgenes unifocales no asociados a otros factores de mal pronóstico fue muy favorable, semejante al de los pacientes con márgenes negativos en nuestra serie.

En nuestro modelo multivariante, las variables independientemente asociadas con la progresión del cáncer de próstata, definida por un nivel de PSA creciente, fueron: la puntuación de Gleason en pieza quirúrgica, la extensión de márgenes

quirúrgicos y la infiltración de las vesículas seminales. Tanto el PSA como el estadio clínico se excluyeron por carecer de significación estadística.

En nuestro modelo, pasar de un Gleason ≤ 7 a Gleason ≥ 8 incrementa el riesgo de progresión en 2,45 veces [IC95% 1,20-5,04], pasar de una ausencia de infiltración de las vesículas seminales a una infiltración de las vesículas aumenta el riesgo en 2,90 veces [IC95% 1,43-5,80] y el pasar de márgenes negativos o unifocales a márgenes multifocales o masivos incrementa el riesgo en 5,53 veces [IC95% 2,76-11,11]

5.4.1. Progresión en los clínicamente localizados (T1- T2)

El cáncer de próstata clínicamente localizado es aquel que se encuentra confinado a la glándula prostática. Esta situación clínica corresponde a los estadios T1 y T2 de la clasificación TNM de 1997 de la UICC (Sobin 1997).

En los últimos años, se ha producido un incremento en la tasa de tumores clínicamente localizados y una disminución en la frecuencia de tumores con extensión extracapsular, hechos que se han relacionado con el uso del PSA en el diagnóstico del cáncer de próstata. Recientemente, diferentes autores han publicado de forma detallada los resultados clínicos y patológicos de sus series quirúrgicas en pacientes con enfermedad clínicamente localizada (Catalona, 1999) (Stamey, 1998) (Jhaveri, 1999) (Han, 2001).

Los resultados de los 125 pacientes, de nuestra serie, sometidos a una prostatectomía radical por carcinoma de próstata clínicamente localizados ($\leq T2$), sin neoadyuvancia fueron los siguientes: órgano confinado 60%, un 8% presentaron extensión extraprostática y márgenes negativo, un 12,8% extensión extraprostática y márgenes positivos unifocales, un 6,4% extensión extraprostática y márgenes positivos multifocales o masivos; un 7,2% invasión de las vesículas seminales y no se encontró ningún pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos. La tasa de progresión bioquímica (PSA $> 0,3$ ng/ml) fue 16,8% con un seguimiento medio de 51,6 meses.

Para validar nuestros resultados hemos utilizado las series de Walsh, Catalona y Scardino para abordaje retropúbico, y la serie de Harris para el abordaje perineal. Cuando comparamos nuestros resultados con los de estas series, comprobamos la gran similitud entre ellos, tal como mostramos a continuación (Tabla 33, 34).

Walsh, en una serie de 2404 pacientes, sometidos a una prostatectomía radical retropública en Johns Hopkins por carcinoma de próstata clínicamente localizado, encuentra que un 51% de los pacientes tiene el cáncer de próstata patológicamente confinado al órgano, un 29% presentan extensión extraprostática y margen negativo, un 11% extensión extraprostática y margen positivo, un 5% invasión de las

vesículas seminales y un 6% tienen metástasis en los ganglios linfáticos. La tasa de progresión con un seguimiento medio de 75 meses fue del 17%. El nivel detectable de PSA fue la única evidencia de recidiva en el 9,7%, mientras que el 1,7% presentó recidiva local y el 5,8% desarrolló metástasis a distancia (Han, 2001).

Tabla 33. Supervivencia libre de progresión bioquímica T1-T2

* T1-T2-T3

Institución	Supervivencia libre de progresión bioquímica T1-T2	
	5 años (%)	10 años (%)
Johns Hopkins (2001)	84	74
Washington University	78	65
Baylor College (2001)	78	75
Presente estudio (2001)	81,2	81,2
Presente estudio*	78,2	78,2

Scardino, en una serie de 1000 prostatectomías radicales, realizadas en Baylor College entre 1983 y 1998 por cáncer de próstata clínicamente localizado (T1-T2), el 59,8% de los pacientes tenían el tumor confinado al órgano, el 25,2% extensión extraprostática, el 8,1% invasión de las vesículas seminales y el 6,9% metástasis en los ganglios linfáticos. Con un seguimiento medio de 53,2 (1-170) meses, progresaron (PSA > 0,4 ng/ml) el 14,7% (Hull, 2002).

Harris, en una serie de 508 prostatectomías radicales perineales consecutivas, realizadas en Northern Institute of Urology por cáncer de próstata clínicamente localizado, el 64,2% de los pacientes tenían el tumor confinado al órgano, el 16,7% márgenes positivos y el 4,9% invasión de las vesículas seminales. Con un seguimiento medio de 48 (3-102) meses, progresaron (PSA > 0,2 ng/ml) el 14,2% (Harris, 2002).

Tabla 34. Comparación series de prostatectomías radicales T1-T2

Institución	n	Sg. Med (meses)	% OC	% VSS +	% N+	Progresión %
Johns Hopkins	2404	75	51	5	6	17
Washington University	2275		64	9	2	19
Baylor College	1000	53,2	59,8	8,1	6,9	14,7
Northern Intitute Urology	508	48	64,2	4,9	-	14,2
Presente estudio	125	51,6	60	7,2	0	16,8

n = número pacientes; Sg. Med = seguimiento medio; VSS = vesículas seminales;
N = Ganglios linfáticos

Cuando revisamos el valor del PSA como factor pronóstico de progresión, no encontramos diferencias entre las diferentes series. En nuestra serie, el rango dominante de PSA fue ≤ 10 ng/ml (69,7%). La probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica de a los 10 años fue del 81,6% en los pacientes con PSA ≤ 10 (Gráfica 15). En el grupo entre 10 y 20 ng/ml, la probabilidad de supervivencia fue del 77,1 % y en los pacientes con PSA ≥ 20 fue del 69,4%. En la serie de Walsh, la supervivencia libre de progresión bioquímica fue similar a la nuestra en el grupo de pacientes con PSA < 10 : 87%, en los pacientes con un PSA < 4 ng/ml y del 75% en aquellos con un PSA entre 4 y 10 ng/ml. En cambio, sus resultados difieren bastante de los nuestros en el grupo con PSA > 10 ng/ml: la supervivencia libre de enfermedad que él obtuvo en el grupo con un PSA entre 10,1 y 20 ng/ml fue del 30% y en los pacientes con un PSA > 20 ng/ml del 28% (Han, 2001).

El grado histológico es uno de los más potentes predictores del comportamiento biológico del cáncer de próstata, incluyendo su potencial invasor y metastásico, y se ha visto repetidamente que proporciona información independiente de otros marcadores pronósticos (Sakr 1999). La relación entre la progresión y el grado de diferenciación en el análisis bivariante ha sido descrita por varios autores (Ohuri, 1994) (Oefelein, 1997) (Han, 2001). En nuestra serie, la probabilidad de supervivencia libre progresión bioquímica a los 10 años fue del 81,2% en los pacientes con Gleason ≤ 7 y del 25% en los tumores con Gleason ≥ 8 , siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p: 0,027). Cuando en nuestros pacientes analizamos el tiempo hasta la progresión, observamos que la mayoría de los Gleason ≥ 8 que progresaron lo hicieron antes de los 3 años (gráfica 16).

Al analizar el estadio patológico en los pacientes con enfermedad clínicamente localizada, nos llamó la atención la discordancia en la supervivencia libre de progresión a los 10 años en los que resultaron pT3a respecto a otras series. En

nuestra serie, la probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica a los 10 años fue del 92,6% en los tumores en estadio pT2 y del 85,5% en los pT3a (gráfica 18). En cambio, la probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica a los 10 años, en la serie de Scardino, fue del 92% en los pacientes con la enfermedad confinada al órgano y del 52,8% en los casos con enfermedad localmente avanzada (Hull, 2002). En la serie de Harris, con abordaje perineal, la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con la enfermedad confinada al órgano y enfermedad confinada a la pieza fue del 96,3% y 79,4% respectivamente. La probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica en los pacientes con márgenes positivos fue del 69,4% y del 24% en los casos con invasión de las vesículas seminales sin infiltración de los ganglios linfáticos (Harris, 2002).

La presencia de márgenes quirúrgicos positivos en la pieza de prostatectomía radical se ha considerado como un factor de mal pronóstico en los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado (Han, 2001) (Van den Ouden, 1997) (Weldon, 1995). Sin embargo, no todos los pacientes con márgenes positivos progresan, ni todos los que progresan lo hacen en el mismo período de tiempo (Solsona, 1996) (Isorna 2001).

Un tema que ha despertado el interés en los últimos años ha sido el estudio de la extensión (longitud total) y la localización de los márgenes quirúrgicos positivos, y su relación con la progresión bioquímica. (Sofer, 2002).

Otro aspecto controvertido es la incidencia y significado de los márgenes según el abordaje quirúrgico (Boccon-Gibod, 1998). En nuestra serie de clínicamente localizados, de los 125 pacientes, 55 (44%) presentaron márgenes quirúrgicos positivos, 17 (30,9%) de ellos en pacientes con tumores confinados al órgano (pT2) en el estudio histológico de la pieza de prostatectomía, y 38 (69,1%) en localmente avanzados.

De los 55 pacientes con márgenes positivos, 28 (50,9%) fueron unifocales y sólo progresó uno (3,6%), 27 fueron multifocales o masivos y progresaron 15 (55,5%). La supervivencia libre de progresión bioquímica a los 10 años en los pacientes con márgenes negativos y positivos unifocales fue del 90,1% y 96,5% respectivamente (Gráfica 22).

En los pacientes estimados como clínicamente localizados, en nuestro estudio, no progresaron (0%) los pacientes con márgenes unifocales y enfermedad confinada al órgano (pT2), independientemente del acceso quirúrgico utilizado (perineal o retropúbico) y sólo progresó un paciente de los 18 con márgenes unifocales y enfermedad localmente avanzada (pT3a). El comportamiento de los márgenes multifocales o masivos fue diferente. Dentro de este grupo sólo tienen un buen comportamiento los asociados a tumores órganos confinados y pT3a sometidos a una prostatectomía radical perineal, en el resto de las circunstancias tienen un comportamiento más agresivo.

Se han publicado diferentes modelos multivariantes, con resultados dispares a la hora de establecer las variables relacionadas con la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes sometidos a una prostatectomía radical por un carcinoma de próstata clínicamente localizado. Para Stamey, las variables independientemente asociadas con la progresión de cáncer de próstata, definida por un nivel de PSA creciente, fueron: el % Gleason 4/5, el volumen de cáncer, la infiltración neoplásica de los ganglios linfáticos y la invasión vascular intraprostática (Stamey, 1998). Sin embargo, en la serie de Scardino los resultados fueron diferentes y, en ese caso, se consideraron factores pronósticos independientes relacionados con supervivencia libre de enfermedad: la puntuación de Gleason en la pieza quirúrgica, la extensión extraprostática (EEP), los márgenes quirúrgicos positivos y la infiltración de los ganglios linfáticos (Hull 2002).

5.4.2. Progresión según extensión extraprostática (pT3a)

Los pacientes con EEP (pT3a) tienen un peor pronóstico que aquellos con un tumor confinado al órgano (pT2). La supervivencia cáncer específica en estadio pT3a después de una prostatectomía radical, oscila entre un 54% y un 80% a los 10 años (Van Den Ouden, 2000). Sin embargo, en los últimos años varios autores han sugerido que la extensión extraprostática puede ser un factor de predicción imperfecto de los resultados del cáncer (Gilliland, 1999) (Stamey, 1998) (Isorna, 2001).

Epstein y cols han demostrado que existe una diferencia significativa en la recidiva entre los tumores con infiltración capsular focal (< 2-3 glándulas más allá de la cápsula prostática) y los que tienen una infiltración capsular establecida. Aunque estos mismos autores, han determinado que el mejor factor de predicción patológico de progresión de la enfermedad se obtiene utilizando un modelo multivariante en el que se combinan la puntuación de Gleason posquirúrgica, el estado de los bordes quirúrgicos y la presencia o ausencia de EEP (así como su extensión) (Pound, 1997).

En nuestra serie de 200 prostatectomías radicales, 70 presentaron cáncer de próstata con extensión extraprostática (pT3a): 32,8% tenían extensión extraprostática y margen negativo, un 37,1% extensión extraprostática y margen positivo unifocal, un 29,7% extensión extraprostática y margen positivo multifocal o masivo y un 2,8% tienen metástasis en los ganglios linfáticos.

La tasa de progresión bioquímica (PSA > 0,3 ng/ml) en nuestra serie de pT3a fue del 18,6%. La probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica a los 10 años fue del 78,6%.

Zippe y cols, clasificaron los tumores de próstata localmente avanzados en tres grupos de riesgo. Definieron de bajo riesgo a los tumores que cumplieron las

siguientes premisas $\leq T2b$, $PSA \leq 10$ y $Gleason \leq 6$. Con estos criterios de riesgo, la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en los pacientes sometidos a una prostatectomía radical fue del 75-98% (Zippe, 2000) (Pound, 1997) (Blute, 2001) (Gil, 2000). Además, en este subgrupo de bajo riesgo, predominan los márgenes focales que presentan una mínima o escasa incidencia en la tasa de progresión a largo plazo, semejante incluso a la que presentan los pacientes con márgenes negativos (Zippe, 2000) (Isorna, 2001).

Dentro nuestra serie de pT3a, 34 (48%) pacientes habían sido estimados como $\leq T2b$, $PSA \leq 10$ y el $Gleason \leq 7$. En este grupo de pacientes de bajo riesgo, la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 9 años fue del 75,5%. La mayoría de estos pacientes de bajo riesgo, presentaron márgenes quirúrgicos negativos (32,35%) o unifocales (35,29%) y una escasa o mínima tasa de progresión a largo plazo. De los 11 pacientes con márgenes negativos no progresó ninguno y de los 12 unifocales sólo progresó uno.

Lowe y cols observaron un incremento significativo en las tasas de progresión bioquímica en los pT3a con más de un margen quirúrgico positivo, $Gleason \geq 8$ o $PSA > 10$ (Lowe 1997). Gil confirmó la correlación con el PSA y $Gleason \geq 8$ con el incremento de la tasa de progresión, sin embargo, en su serie la existencia de márgenes no se tradujo en un incremento de la tasa progresión (Gil, 2000). Kausik, en la Clínica Mayo, también observó un incremento significativo de las tasas de progresión en los pT3a con márgenes quirúrgicos, pero no encontró diferencias significativas según el número de márgenes (Kausik, 2002).

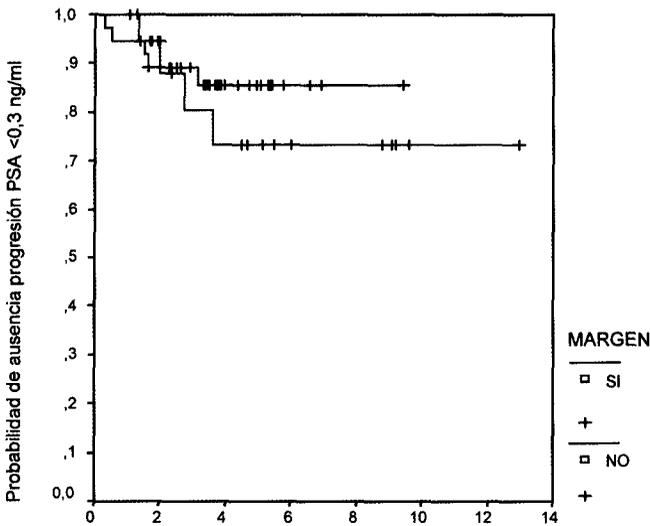
En nuestra serie, identificamos un incremento significativo en la progresión de los pacientes con $Gleason \geq 8$ (Gráfica 27). En cambio, no observamos diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión entre los pT3a con $PSA < 10$ ng/ml y aquellos con un $PSA > 10$ ng/ml $p: 0,2795$ (gráfico 23), ni tampoco entre el grupo de pT3a con márgenes quirúrgicos negativos o positivos $p 0,9245$ (gráfico 28).

La probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 10 años en los pT3a con $Gleason \leq 7$ fue del 81,9% frente al 45% en los tumores con $Gleason \geq 8$ (gráfica 27). Presentaron márgenes quirúrgicos positivos 47 (67,1%): 26 (55,3%) unifocales, 17 (36,1%) multifocales y 4 (8,5%) masivos. La supervivencia libre de progresión bioquímica a los 10 en los pT3a con margen negativo y positivo unifocal fue del 75% y 88,6% respectivamente. Progresaron tres (11,5%) de los 26 pacientes con márgenes unifocales, de los cuales dos se asociaron a otros factores de mal pronóstico: uno tenía una puntuación de $Gleason \geq 8$ y en el otro afectación linfática. La probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 10 años en los pT3a con márgenes negativos o unifocales fue del 82,7% frente al 67,9% de los pacientes con márgenes multifocales o masivos ($p: 0,1446$) ($1-\beta: 14\%$) (gráfica 29).

Pound y cols al utilizar una combinación de la puntuación de Gleason, el estadio anatomopatológico y el estado del borde quirúrgico, demostraron que la presencia de un borde quirúrgico no influyó de forma importante en la tasa de recidiva de los tumores con puntuaciones de Gleason entre 2 y 6 y con infiltración capsular. El estado de los bordes quirúrgicos fue importante sólo en los tumores de alto grado con infiltración capsular (Pound, 1997).

Si agrupamos en nuestra serie los pT3a y puntuación de Gleason ≤ 7 , el estado de los márgenes quirúrgicos no influyó sobre la progresión bioquímica p: 0,4996. La probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica a los 5 y 10 años en los márgenes negativos y en los márgenes positivos fue del 77,4% y 83,5% respectivamente (gráfica 43).

Gráfica 43. Curva de progresión pT3a Gleason ≤ 7 según los márgenes quirúrgicos (método de Kaplan-Meier)



Margen	pacientes	progresión	%libre de progresión
NO	22	4	81,82
SI	38	5	86,84
	60	9	85,00

Log Rank 0,4996

En la serie del Johns Hopkins, la probabilidad supervivencia libre de progresión a los 5 y 10 años en los pT3a y márgenes negativos fue del 97% y 93% respectivamente y del 89% y 73% en los pT3a y márgenes positivos (Han, 2001).

Nuestros resultados validan la efectividad de la prostatectomía radical como monoterapia en el estadio patológico pT3a. La supervivencia libre de progresión bioquímica a los 10 años fue del 78,6%. En los pT3a no fueron variables estadísticamente significativas respecto a la progresión bioquímica ni el PSA (PSA < 10 ng/ml vs PSA > 10 ng/ml) (p : 0,2795), ni la presencia de márgenes quirúrgicos (p : 0,9245) (gráficas 23, 28). Aunque la extensión de márgenes en los pT3a también careció de significación estadística, observamos una sugerente diferencia entre la progresión del grupo constituido por los márgenes negativos y unifocales frente al grupo de márgenes positivos multifocales o masivos (p 0,1446) ($1-\beta$: 14%) (gráfica 29). Sí identificamos un descenso estadísticamente significativo en la supervivencia libre de progresión de los pT3a con Gleason \geq 8 (gráfica 27).

La tasa de progresión y los resultados funcionales en los pT3a fueron similares para ambos abordajes: perineal y retropúbico (p : 0,8617). Al comparar a los pacientes con un cáncer de próstata pT3a y aquellos con la enfermedad clínicamente localizada, tampoco se observaron diferencias significativas en la morbilidad entre los dos abordajes quirúrgicos (PRR vs PRP).

Por lo tanto, se benefician de la PR como monoterapia los pT3a con Gleason \leq 7 y márgenes negativos y positivos unifocales independientemente del nivel de PSA preoperatorio.

5.4.3. Progresión según márgenes quirúrgicos

La incidencia global de márgenes quirúrgicos positivos tras una prostatectomía radical retropúbica o perineal oscila entre un 12,8% y un 60% (Weldon, 1995) (Van den Ouden, 1998) (Iselin, 1999) (Hull 2002) (Harris, 2002). En la mayoría de los estudios, la presencia de márgenes quirúrgicos positivos incrementa el riesgo de progresión bioquímica, recidiva local y enfermedad sistémica. Sin embargo, existe controversia acerca del significado de los márgenes (Solsona, 1996) (Wieder, 1998) (Stamey, 1998).

Un tema que ha despertado el interés en los últimos años ha sido el estudio de la extensión (longitud total) y la localización de los márgenes quirúrgicos positivos. Sofer encuentra en su serie una tasa de márgenes quirúrgicos positivos del 29% con un claro predominio de aquellos identificados con extensión unifocal: 75% unifocales, 20% localizados en dos puntos y 5% multifocales. La localización más frecuente de los márgenes unifocales o solitarios fue el ápex (45%), seguida de la zona posterolateral (17%) y posterior (15%). La tasa de progresión en conjunto fue del 25%: 20% en los unifocales, 36% en los localizados en dos puntos

y del 55% en los multifocales. Es preciso destacar, en un intento de clarificar mejor estos resultados, que el 17% de los pacientes con márgenes positivos recibieron tratamiento neoadyuvante, el 27% tenían una puntuación de Gleason ≥ 8 y el 24% invasión de las vesículas seminales (Sofer, 2002).

En nuestra serie, los pacientes con márgenes positivos fueron 104 (52%). La distribución de los márgenes según su extensión fue la siguiente: 48 (24%) unifocales, 37 (18,5%) multifocales y 19 (9,5%) masivos. Progresaron 34 (32,6%) pacientes con márgenes positivos: 4 (8,3%) en los unifocales y 30 (53,5%) en los multifocales o masivos. Dentro de los pacientes con márgenes unifocales la localización más frecuente fue la zona posterolateral (48%), seguida del ápex (23%) y anterior (10,4%). La probabilidad de progresión en los pacientes con márgenes unifocales fue incluso inferior a la de los pacientes con márgenes negativos (9,4%) (gráfica 14).

Otro tema en discusión es la relación entre la extensión extraprostática y la presencia de márgenes positivos. En general se han descrito dos tipos de márgenes quirúrgicos positivos: los márgenes en presencia de EEP indican que la enfermedad se ha diseminado más allá de los confines de la pieza de PR y que no se ha conseguido una resección quirúrgica completa, y los márgenes en ausencia de EEP indican una incisión (iatrogénica) capsular en el momento de la prostatectomía radical o al procesar la pieza para su estudio. La ausencia de cápsula en el ápex y la superficie anterior de la próstata hace que la determinación de los márgenes positivos sea algo arbitraria en estas áreas (Steele, 2001).

En este sentido, se ha observado un comportamiento diferente entre los pacientes pT2, PSA < 10 y Gleason ≤ 6 con márgenes positivos y aquellos con afectación extracapsular (pT3a) y márgenes positivos. En el primer grupo predominan los márgenes focales que presentan una mínima o escasa incidencia de progresión a largo plazo, semejante incluso a la que presentan los pacientes con márgenes negativos (Pound, 1997) (Epstein, 2000) (Isorna, 2001) (Bababian, 2001). En cambio, en los pacientes con márgenes positivos y afectación extracapsular, aunque predominan los márgenes multifocales, también, se ha observado un comportamiento diferente según la extensión de los márgenes quirúrgicos, así, se ha comprobado que los pacientes con márgenes focales (pocas glándulas neoplásicas en contacto con la superficie teñida de la pieza de prostatectomía) tienen unas tasas de supervivencia libres de enfermedad muy superiores a las de los pacientes con afectación extensa o masiva (Epstein, 1993) (Isorna, 2001)

En nuestro estudio, al seleccionar a los pacientes con enfermedad clínicamente localizada, observamos que no progresaron (0%) los pacientes con márgenes unifocales y enfermedad confinada al órgano (pT2), independientemente del acceso quirúrgico utilizado (perineal o retropúbico) y sólo progresó un paciente de los 19 con márgenes unifocales y enfermedad localmente avanzada (pT3a). El comportamiento de los márgenes multifocales o masivos fue diferente. Dentro de este

grupo sólo tienen un buen comportamiento los asociados a tumores órgano confinados y los pT3a sometidos a una prostatectomía radical perineal, en el resto de las circunstancias tienen un comportamiento más agresivo.

Pound y cols demostraron que la presencia de un margen quirúrgico no influyó de forma importante en la tasa de recidiva de los tumores con puntuaciones de Gleason entre 2 y 6 y con infiltración capsular (pT3a). El estado de los bordes quirúrgicos fue importante sólo en los tumores de alto grado con infiltración capsular (Pound, 1997). Hay dos posibles explicaciones para esta observación: sobreclasificación patológica, es decir, los márgenes quirúrgicos eran de hecho negativos o bien que los tumores que muestran una puntuación de Gleason ≤ 6 pueden tener un comportamiento menos agresivo.

En nuestro caso, se repite esta observación y se constató el predominio de los márgenes positivos unifocales en los pT3a con puntuación de Gleason ≤ 7 y que la presencia de estos márgenes no influyó de forma importante en la tasa de recidiva tumoral en dichos casos (Gráfica 43). La probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica a los 5 y 10 años en pacientes con margen negativo y positivo fue del 77,4% y 83,5% respectivamente (p 0,4996). En ninguno de los dos grupos progresó ningún paciente a partir de los 3,7 años de seguimiento.

Otro aspecto controvertido es la incidencia y significado de los márgenes en pacientes tratados con prostatectomía radical retropúbica o perineal. En la mayoría de los estudios, la tasa de márgenes positivos parece ser superior en la prostatectomía radical perineal. Wahle observó una incidencia de márgenes positivos con el abordaje perineal del 78% frente al 30% con el retropúbico (Wahle 1990). Weldon observó una incidencia de márgenes del 44%, la mayoría localizados en la cara anterior (25%) (Weldon 1995) Boccon-Gibod, observó así mismo una tasa de márgenes superior en el abordaje perineal, y constató que en los pacientes con tumor confinado al órgano (pT2) los márgenes positivos inducidos quirúrgicamente fueron más frecuentes en el abordaje perineal (43% vs 29%) (Boccon-Gibod, 1998).

Sin embargo, en varios estudios comparativos no randomizados, publicados recientemente, se observó que la tasa de márgenes es comparable (Lance 2001) (Sullivan, 2000). Paulson, en una extensa serie de prostatectomías perineales, solamente halla una incidencia del 22,9% (Iselin, 1999). Harris, en una serie de 508 prostatectomías radicales perineales consecutivas, realizadas en Northern Institute of Urology por cáncer de próstata clínicamente localizado, encuentra una incidencia del 16,7% márgenes positivos (Harris, 2002). Salomon, en su serie, observó una incidencia del 13,9% en los pT2 y del 30,3% en los pT3 (Salomon, 2002). En nuestra serie, si seleccionamos las PRP realizadas en pacientes con enfermedad clínicamente localizada, la incidencia fue del 35%.

5.4.4. Progresión en los localmente avanzados (T3a)

Aunque la prostatectomía radical no es una opción generalmente aceptada en el carcinoma de próstata localmente avanzado, en los últimos años la han practicado diversos autores con diferentes criterios de selección (Schellhammer, 1997) (Van Ouden, 1998) (Aus, 2001). Estos autores que, al igual que nosotros, han sostenido esta actitud, se basan en diferentes criterios.

Schellhammer propuso la prostatectomía radical como monoterapia, en el tratamiento del carcinoma de próstata localmente avanzado (T3a) ante la evidencia de numerosos casos con sobreestadiaje clínico o la posibilidad de afectación extracapsular con márgenes negativos (Schellhammer, 1997). Van den Ouden, basándose en sus propios resultados, preconizó la PR como monoterapia sin preservación de las bandeletas neurovasculares, además, en los pacientes con tumores bien o moderadamente diferenciados (Van Ouden, 1998). En un nuevo intento por clarificar esta indicación, Van Poppel sugirió que también podrían beneficiarse los pacientes con un cáncer de próstata T3a que tienen un PSA preoperatorio inferior a 10 ng/ml (Van Poppel, 2000).

En este mismo sentido, de clarificar las posibilidades y beneficios terapéuticos de la PR, Iocca propuso la prostatectomía radical primaria (con o sin terapia adyuvante) como indicación preferente sobre otras modalidades de tratamiento en el carcinoma de próstata localmente avanzado (T3) al demostrar en ésta la disminución del riesgo de recurrencia local y de la morbilidad relacionada con este tipo de progresión (Lerner, 1995) (Iocca, 2001).

Nosotros introdujimos precozmente la indicación de la prostatectomía radical en los pacientes con carcinoma de próstata T3a, al darnos cuenta, casi desde el principio, de la enorme dificultad de conocer con precisión el estadio clínico en el que se encontraba el tumor en esa frontera imprecisa que es el órgano confinamiento. Como consecuencia pretendimos establecer criterios morfológicos sobre la extensión tumoral y decidimos otorgar un estadio basado en los datos ecográficos tal como definimos en la metodología. Ampliamos así, la indicación de la PR a aquellos pacientes con cáncer de próstata \leq T3 mínimo o focal ecográfico.

En el presente estudio, un dato crucial en el momento de interpretar los resultados, es que hemos seleccionado únicamente a aquellos pacientes que no habían recibido ningún tipo de terapia hormonal neoadyuvante ni tratamiento adyuvante. Esta actitud, de tratar únicamente mediante cirugía, ha sido para nosotros la pauta sistemática desde el inicio.

Al analizar los resultados de estos 72 pacientes identificados preoperatoriamente como localmente avanzados (T3a), sometidos a una prostatectomía radical

sin neoadyuvancia, el estudio histológico definitivo reveló lo siguiente: en un 25% de los casos el tumor estaba confinado al órgano en el estudio histológico de la pieza, en un 18% se observó extensión extraprostática y margen negativo, en un 12,5% extensión extraprostática y margen positivo unifocal, en un 18% extensión extraprostática y margen positivo multifocal o masivo; en un 22,2% invasión de las vesículas seminales y en un 5,5% metástasis en los ganglios linfáticos. La tasa global de progresión bioquímica en nuestra serie de T3a (PSA > 0,3 ng/ml) fue del 30%. La supervivencia libre de progresión bioquímica a los 10 años fue del 100% en los tumores en estadio pT2, 71,6% en los pT3a y 41,6% en los T3b (gráfica 33).

Van den Ouden, en una serie de características parecidas a la nuestra serie, utilizó la ecografía transrectal en el estadiaje clínico, excluyó a los pacientes con neoadyuvancia y no administró ningún tratamiento adyuvante. La tasa de sobreestadiaje fue del 18%, la tasa de metástasis linfáticas del 10%, los márgenes quirúrgicos del 66%, la invasión de vesículas seminales del 40% y el porcentaje de tumores pobremente diferenciados (Gleason \geq 8) del 33%. Con un seguimiento medio de 52 meses, la progresión bioquímica a los 5 años fue del 57% (PSA > 0,1 en dos muestras repetidas) (Van den Ouden, 1998).

La tasa de sobreestadiaje clínico (25%) encontrada en nuestra serie fue superior a la encontrada en la serie de Van den Ouden, y la incidencia de invasión de las vesículas seminales e infiltración de ganglios linfáticos fueron menores (Van den Ouden, 1998). En los pacientes sobreestadiados, en nuestra serie, que en realidad resultaron pT2, la probabilidad de ausencia de progresión a los 10 años fue del 100% (gráfico 33). Este dato es muy a tener en cuenta, pues indica que, al menos en nuestra serie, la cuarta parte de los pacientes que operamos pensando que el tumor estaba ya fuera del órgano, y que pudiéramos no haber operado de haberlos limitado a la indicación convencional de operar solamente los clínicamente confinados, no sólo fueron en realidad órganoconfinados, sino que ninguno de ellos progresa, pudiendo considerarse absolutamente curados.

Al igual que en el estudio de Van den Ouden, en nuestro estudio, también se reconoció una diferencia significativa entre los pacientes con tumores bien o moderadamente diferenciados y los pobremente diferenciados (gráfica 35), sin embargo, en nuestro caso la supervivencia libre de progresión bioquímica a los 5 años en los pacientes con tumores bien o moderadamente diferenciados fue muy superior (72,5% frente a 39%), aunque hay que tener en cuenta que nuestro punto de corte para definir la progresión bioquímica fue menos restrictivo (0,3 ng/ml frente a 0,1 ng/ml) (Van den Ouden, 1998). Tal vez, se justifique, también, esta diferencia en cuanto a la mejor tasa de supervivencia libre de progresión que refleja nuestra serie, en que en nuestros T3a se excluyeron de forma selectiva de la indicación de prostatectomía los que en la ecografía impresionaban como difusos.

Si valoramos, en nuestra serie, la probabilidad de ausencia de progresión bioquímica ajustada a niveles de PSA prequirúrgico a los 10 años, el rango dominante de PSA fue > 10 ng/ml (43%) con una probabilidad de ausencia de progresión del 71%. En el grupo entre 10 y 20 ng/ml la probabilidad fue del 62 %.

La supervivencia libre de progresión a los 10 años en los pacientes con PSA < 10 ng/ml de nuestra serie apoya la indicación propuesta por Van Poppel de la prostatectomía radical en los pacientes con PSA < 10 ng/ml. Sin embargo, en nuestra serie, podrían beneficiarse también los PSA > 10 ng/ml, ya que cuando analizamos la supervivencia libre de progresión entre los pacientes con PSA < 10 ng/ml y aquellos con un PSA > 10 ng/ml, no observamos diferencias estadísticamente significativas $p = 0,3905$ (gráfico 30). Además, al comparar los resultados, la probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 10 años en nuestros T3a con PSA < 10 ng/ml fue del 71% frente a una probabilidad de supervivencia libre de progresión en los T3a con PSA < 10 ng/ml a los 5 años de un 60% en la serie de Van Poppel (Van Poppel, 2000). En nuestra serie la supervivencia libre de progresión bioquímica a los 5 años en los T3a con PSA > 10 ng/ml fue del 62,13%.

En nuestra serie, de los 72 pacientes, 45 (62,5%) presentaron márgenes quirúrgicos positivos, identificados con la siguiente extensión: 18 (40%) unifocales, 16 multifocales y 11 masivos. A los 10 años, la probabilidad de que el grupo de pacientes con margen negativo o bien margen positivo unifocal (que constituyen entre ambos el 87,5 % de los T3a), no presenten progresión bioquímica fue 74,3% y 81,7% respectivamente (Gráfica 37).

De los 18 pacientes con márgenes unifocales sólo progresaron tres (10,4%), y todos se asociaron a otros factores de mal pronóstico: puntuación de Gleason ≥ 8 , afectación linfática e infiltración del cuello. Este hecho refleja el comportamiento heterogéneo de los pacientes con márgenes positivos, donde no todos progresan ni todos los que progresan lo hacen en el mismo intervalo de tiempo.

La comparación de los resultados entre las diferentes modalidades de tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado T3a es extremadamente difícil, pues tanto el diseño de los estudios como la interpretación de los resultados tienen serias limitaciones, tal como mostramos a continuación donde se aprecia la heterogeneidad de las pautas y la dispersión en los resultados.

Gerber y cols, en un estudio retrospectivo multicéntrico, analizaron los resultados de la cirugía en los pacientes con enfermedad localmente avanzada T3. Se realizó prostatectomía radical retropúbica en 259 (75%), prostatectomía radical perineal en 30 (9%) y en 56 (19%) pacientes no se le practicó la prostatectomía al descubrir metástasis ganglionares. En 66 (22%) con afectación ganglionar y/o de vesículas seminales se realizó la prostatectomía. El uso de tratamiento adyuvante tras la cirugía (radioterapia u hormonoterapia) no fue uniforme entre los diferentes grupos ni se especificó claramente su relación en los resultados. Las tasas de

supervivencia relacionada con la enfermedad y libre de metástasis a los 10 años fueron del 57% y 32% respectivamente. Para los pacientes con tumores, bien o moderadamente diferenciados, la supervivencia libre de enfermedad a los 10 años fueron del 73% y 67% respectivamente. Por el contrario en los tumores de alto grado fue del 29% (Gerber, 1999).

Van den Ouden y Schröder, en un metaanálisis, revisaron los T3 sometidos a prostatectomía radical en la mayoría de los casos asociada a otros tratamientos adyuvantes (bloqueo hormonal/radioterapia). La supervivencia relacionada con la enfermedad a los 5, 10 y 15 fue del 85 al 92%, del 79 al 82% y del 68 al 70% respectivamente (Van Den Ouden, 2000).

Nuestros resultados validan la indicación de la prostatectomía radical como monoterapia sin neoadyuvancia y con indicación curativa en el cáncer de próstata localmente avanzado (T3a), ya que el 25% de estos pacientes fueron sobreestadiados y resultaron confinados al órgano (pT2), y la probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica a los 10 años de los que resultaron pT2 (PSLPB: 100%) o pT3a de menor riesgo (bien o moderadamente diferenciados con márgenes quirúrgicos negativos o unifocales) (PSLPB: 78,5%) fue excelente. En cambio, progresaron precozmente todos los pT4 (11%) y pN+ (4%); pero, aún en este grupo, podría argüirse que, aunque progresan precozmente, la PR podría ser beneficiosa, dada la minimización actual demostrada de su morbilidad, aportándoles buena calidad de vida inmediata, efecto psicológico de haber sido extirpado su tumor, y presunción de que a largo plazo su supervivencia y calidad de vida pudieran ser superiores a las alternativas hoy aplicadas. Este último extremo quedaría por demostrar con seguimiento mucho más largos, comparando esta actitud con otras modalidades no quirúrgicas.

La tasa de progresión y los resultados funcionales en los T3a fueron similares para ambos abordajes: perineal y retropúbico (Gráfica 32). Al comparar a los pacientes con un cáncer de próstata localmente avanzado y aquellos con la enfermedad clínicamente localizada, tampoco se observaron diferencias significativas en la morbilidad entre los dos abordajes quirúrgicos (PRR vs PRP).

5.4.5. Progresión según afectación de las vesículas seminales

Aunque la invasión de las vesículas seminales no se traduce de modo uniforme en el desarrollo de márgenes positivos, esta asociación ha demostrado tener un elevado poder pronóstico. Tefilli y Epstein insisten en la importancia del margen quirúrgico como factor de predicción independiente de progresión tumoral, en los pacientes sometidos a una prostatectomía radical con invasión de las vesículas

seminales y ausencia de afectación linfática (Tefilli 1998) (Epstein 2000). Ambos autores también coinciden en destacar que, los pacientes sometidos a una prostatectomía radical con invasión de las vesículas seminales que se asocian a márgenes negativos y una puntuación de Gleason < 7 , tienen un pronóstico favorable.

En nuestro caso, progresaron 18 (66%) de los 27 pacientes con invasión de las vesículas seminales. Sin embargo, no progresó ninguno de los siete pacientes con márgenes negativos o unifocales sin factores de mal pronóstico asociados (metástasis linfática, margen positivo y Gleason > 7).

Por lo tanto, coincidimos con Tefilli y Epstein en destacar el pronóstico favorable de los pacientes con invasión de las vesículas seminales en ausencia de afectación linfática que se asocian a márgenes negativos y una puntuación de Gleason < 7 ; puntualizando y destacando la respuesta igualmente favorable de los pacientes con márgenes unifocales en nuestro análisis.

5.4.6. Progresión según invasión de los ganglios linfáticos

El pronóstico adverso de los pacientes con metástasis linfáticas es aceptado universalmente. En la mayoría de las ocasiones estos pacientes son tratados con bloqueo hormonal inmediato y no existen datos adecuados para valorar su evolución natural, salvo en estudios aislados (Messing, 1999).

Existe disparidad de opiniones con respecto a la posibilidad de clasificar a los pacientes con ganglios linfáticos positivos en diferentes grupos pronósticos, basándose en otros factores. En un paciente con ganglios positivos, el factor que mejor predice la inutilidad de la prostatectomía radical es la presencia de una puntuación de Gleason ≥ 8 en la biopsia con aguja. Epstein recomienda en los casos con Gleason ≥ 8 realizar cortes de congelación de los ganglios, en cambio no los realiza en los pacientes con Gleason ≤ 7 , ya que en esos pacientes la esperanza de vida es razonablemente larga y sigue adelante con la prostatectomía radical incluso si los ganglios son positivos en el estudio intraoperatorio (Epstein, 2001).

Aunque, en nuestra serie, los criterios de selección fueron diferentes, e incluimos en la indicación de prostatectomía radical a pacientes con enfermedad extra-prostática mínima detectada mediante ecografía transrectal y algunos casos con enfermedad más avanzada la tasa de metástasis linfáticas (3,5%) ha sido claramente inferior a la descrita por otros autores con criterios de selección más restrictivos (T1-T2). Este hecho refuerza nuestros criterios de selección y justifica, incluso, la no realización de la linfadenectomía en el grupo de bajo riesgo: pacientes con cáncer de próstata localizado (T1, T2 y T3a mínimo), PSA preoperatorio ≤ 10 ng/ml y puntuación de Gleason ≤ 7 en la biopsia.

La baja incidencia de metástasis linfáticas no se justifica por la no realización de la linfadenectomía en el grupo de pacientes de bajo riesgo sometidos a una

“PRP alone”, puesto que el comportamiento de los pacientes en los que no se realizó la linfadenectomía fue incluso mejor que el de los pacientes sometidos a una linfadenectomía y sin metástasis ganglionares.

En nuestra serie, sólo 7 (3,5%) pacientes presentaron metástasis linfáticas en el estudio definitivo de la pieza (Tabla 19 y 20). La supervivencia global fue del 100% en el no muy extenso seguimiento medio de esta serie, pero todos progresaron antes de los 4 años. Messing informó que la supervivencia mejoró con el tratamiento inmediato frente al diferido, en cambio si comparamos nuestros resultados con los aportados por Messing con el tratamiento inmediato, la supervivencia de nuestros pacientes fue superior utilizando el tratamiento diferido intermitente (Messing, 1999).

5.5. COMPARACIÓN DE ABORDAJES

La comparación de los resultados entre los diferentes abordajes en el tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata es extremadamente difícil, pues tanto el diseño de los estudios como la interpretación de los resultados tienen serias limitaciones.

La mayoría de los urólogos están más familiarizados con el abordaje retropúbico que les permite realizar en el mismo acto quirúrgico, y utilizando la misma incisión, la linfadenectomía ilioobturatriz bilateral.

El abordaje anatómico descrito por Walsh aporta diversas ventajas respecto al abordaje perineal: preserva las bandeletas neurovasculares responsables de la función eréctil, incrementa teóricamente los resultados de la continencia, ya que no vulnera el suelo pélvico y ofrece al cirujano la oportunidad de obtener amplios márgenes quirúrgicos.

Los partidarios del abordaje perineal destacan otras ventajas como son la reducción de las pérdidas sanguíneas, un tiempo quirúrgico inferior, la visualización directa de la uretra membranosa y del cuello vesical que facilita la anastomosis y la disminución del tiempo de hospitalización (Lepor, 2000) (Harris, 2002).

Sin embargo, recientemente se han publicado diferentes estudios que muestran la similitud de los resultados oncológicos y funcionales cuando se comparan ambos abordajes quirúrgicos. Lance y Sullivan observaron con el abordaje perineal unos resultados comparables al retropúbico en la recuperación de la continencia y los márgenes quirúrgicos positivos (Lance, 2001) (Sullivan, 2000). Lepor observó con el abordaje retropúbico una tasa de pérdida sanguínea, tiempo quirúrgico, facilidad en la anastomosis vesicouretral y tiempo de hospitalización superponible a los publicados con el abordaje perineal por otros autores (Lepor, 2000).

En este estudio, hemos seleccionado los primeros 200 pacientes consecutivos sometidos a una prostatectomía radical retropúbica o perineal que no habían recibido ningún tipo de terapia hormonal ni tratamiento neoadyuvante. La vía retropúbica (PRR) se utilizó en 99 (49,5%) casos y en 101 (50,5%) la vía perineal (PRP); de estas últimas, 8 fueron acompañadas de linfadenectomía laparoscópica y 93 fueron PRP "alone". Los criterios de selección utilizados en fueron diferentes en cada uno de los abordajes. La PRP sin linfadenectomía, se realizó en aquellos pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, con valores preoperatorios de PSA ≤ 10 ng/ml y una puntuación de Gleason ≤ 7 en la biopsia, aunque últimos años incorporamos selectivamente con afectación extraprostática mínima o limitada ecográficamente. En cambio, la PRR siempre con linfadenectomía, se realizó en aquellos pacientes que no cumplían los criterios de selección de la PRP sin linfadenectomía. Es decir, en los pacientes con PSA > 10 ng/ml o puntuación de Gleason ≥ 7 en la biopsia con independencia del estadio clínico.

5.5.1. Comparación de datos quirúrgicos según abordaje

Los partidarios del abordaje perineal destacan la reducción de las pérdidas sanguíneas, la menor tasa de transfusión, un tiempo quirúrgico inferior y la disminución del tiempo de hospitalización (Sullivan, 2000) (Lance, 2001) (Harris, 2002).

En la prostatectomía radical perineal, raramente es necesario transfundir a los pacientes por sangrado intraoperatorio. Harris, en un serie de 508 PRP sólo transfundió a 6 (1,2%) pacientes, todos ellos incluidos en los 120 primeros casos (Harris, 2002). En nuestra serie, no requirieron transfusión sanguínea el 66% de los pacientes, tanto durante la intervención como durante el período de ingreso en la planta de hospitalización. Se transfundieron el 50,5% de los pacientes sometidos a una prostatectomía radical retropúbica frente al 15,1% de los pacientes sometidos a una prostatectomía radical perineal. En ningún caso fue preciso transfundir mas de 2 (UI) de concentrados de hematíes en la PRP, frente al 18% en la PRR.

La incidencia de lesión rectal en la prostatectomía radical perineal se relaciona inversamente con la experiencia del cirujano. La identificación puntual y la reparación apropiada, habitualmente con cierre primario de la efracción rectal, disminuye la tasa de morbilidad. Si la preparación intestinal ha sido la adecuada, raramente es necesario realizar una colostomía de descarga, a menos que el paciente haya recibido previamente radioterapia. La incidencia de lesión rectal es similar en ambos abordajes quirúrgicos y raramente supera el 5,3 % (Weldon, 1997) (Ruiz-Deya, 2001) (Shekarriz, 2001). En nuestra serie, se produjeron tres (2,9%) lesiones de pequeño tamaño en la cara anterior del recto, todas ellas en el abordaje perineal,

que se identificaron y se repararon con cierre primario en el propio acto quirúrgico, y que no tuvieron ningún tipo de trascendencia.

La incidencia de incontinencia fecal se ha descrito raramente tras una prostatectomía radical. Bishoff y col observaron una incidencia superior al 4% en una revisión telefónica en la que utilizaron cuestionarios dirigidos. En dicho estudio, la incidencia de incontinencia fecal fue muy superior en el abordaje perineal frente al retropúbico (Bishoff, 1998). En nuestra serie, con un meticuloso abordaje miofiláctico del periné, no se produjo en ningún caso incontinencia fecal.

En los pacientes obesos, la posición de litotomía forzada, en el abordaje perineal, puede producir neuropraxia por compresión o hiperextensión o compromiso respiratorio. En estos pacientes es aconsejable extremar las medidas de protección, sobre todo en los hombros, y utilizar anestesia general en vez de raquídea para controlar mejor las medidas de ventilación. En nuestra serie, se produjeron tres casos de neuropraxia, todos ellos en el abordaje perineal que evolucionaron satisfactoriamente con tratamiento médico conservador.

Después de una prostatectomía radical, la incidencia de estenosis de la anastomosis vesicouretral se relaciona con el sangrado excesivo en la intervención, la extravasación de orina y con el antecedente de resección transuretral de próstata (RTU). Se han descrito dos maniobras quirúrgicas que disminuyen su incidencia: la eversión de la mucosa vesical y la perfecta aproximación, sin tracción, de la mucosa cuello vesical con la mucosa de la uretra. La incidencia de estenosis de la anastomosis vesicouretral oscila entre el 0,48% y el 20,5% (Shekarriz, 2001). En nuestra serie se produjeron seis casos, cinco de ellos en el abordaje retropúbico y uno en el perineal. Todos se solucionaron de forma satisfactoria utilizando maniobras endoscópicas, con incisión con corte frío del cuello vesical.

Otro dato significativo ha sido la reducción paulatina, en nuestra serie, de los tiempos quirúrgicos y la estancia media postoperatoria para ambos abordajes. En los últimos 24 meses el tiempo medio quirúrgico se ha reducido a los 75 minutos y la de estancia a sólo 3 días en los pacientes sometidos a una PRP frente a los 125 minutos y los 6 días de la PRR.

5.5.2. Resultados oncológicos según abordaje quirúrgico

Para realizar una prostatectomía radical se pueden utilizar diferentes abordajes quirúrgicos. El abordaje retropúbico es el preferido por la mayoría de los urólogos, aunque en los últimos años hemos asistido al renacimiento del abordaje perineal y a la incorporación del abordaje laparoscópico. La prostatectomía radical raramente se realiza en un mismo centro utilizando más de un abordaje (Boccon-Gibod, 1998) (Sullivan, 2000) (Lance, 2001) (Salomon, 2002). En muy escasos centros se han realizado prostatectomías por dos abordajes, utilizando, para cada uno de ellos, criterios de selección diferentes.

Nuestra serie tiene unas características muy originales: somos uno de los pocos centros en los que se realiza la prostatectomía radical por dos abordajes diferentes (retropúbico y perineal), con distintos criterios de selección homogéneos y un seguimiento protocolizado desde el comienzo del estudio (Salomon, 2002) (Isorna, 2002).

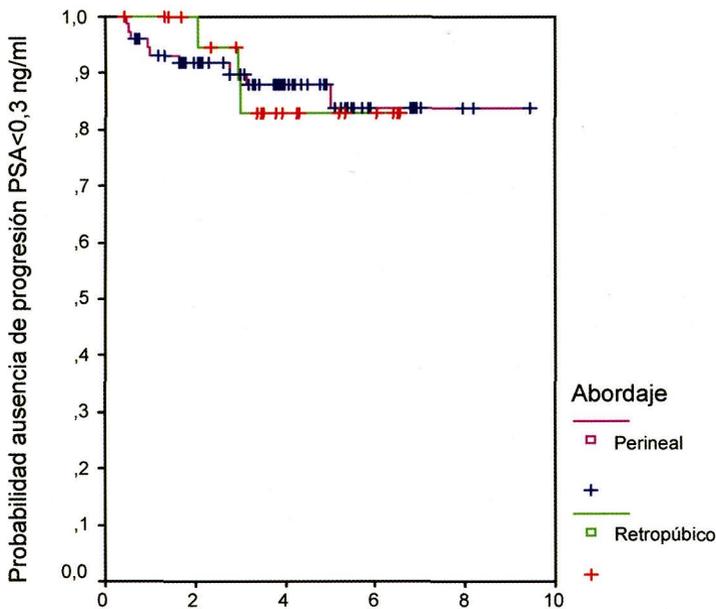
En nuestra serie, la PRR se realizó en 99 (49,5%) pacientes y la PRP en los 101 (50,5%) restantes. Los criterios de selección fueron diferentes para los dos abordajes, lo cual invalida claramente cualquier comparación de los resultados oncológicos.

Para comparar los resultados oncológicos entre ambos abordajes quirúrgicos y evitar los sesgos de selección, tenemos que agrupar a los pacientes en diferentes grupos con características afines: clínicamente localizados ($\leq T2$) y localmente avanzados ($\geq T3a$). Cuando comparamos la supervivencia libre de progresión bioquímica en los pacientes con enfermedad clínicamente localizada, no observamos diferencias estadísticamente significativas entre ambos abordajes (PRR vs PRP) ($p 0,1784$) (gráfica 17). Tampoco observamos diferencias estadísticamente significativas entre ambos abordajes quirúrgicos en la supervivencia libre de progresión cuando comparamos a los pacientes con enfermedad localmente avanzada ($T3a$) ($p 0,1003$) (gráfica 32). Incluso cuando agrupamos a los pacientes con tumores clínicamente localizados $\leq T2$ Gleason ≤ 7 y PSA < 15 los resultados fueron similares para ambos abordajes ($p 0,9338$) (gráfica 44).

La presencia y localización de los márgenes quirúrgicos, según los diferentes abordajes quirúrgicos, es otro tema que ha despertado el interés de varios autores en los últimos años. La incidencia de márgenes positivos en la serie de prostatectomías radicales perineales de Weldon fue de un 44%, con un claro predominio de los márgenes solitarios localizados en la cara anterior (Weldon, 1995). Boccon-Gibod, en un estudio retrospectivo no randomizado, comparó la incidencia de márgenes quirúrgicos positivos en 94 pacientes sometidos a una prostatectomía radical perineal o retropúbica por un cáncer de próstata clínicamente localizado (estadio T1-T2). La incidencia global de márgenes quirúrgicos positivos y los índices

de progresión bioquímica fueron similares en ambos abordajes. Sin embargo, en los pacientes con tumores confinados al órgano, los márgenes positivos inducidos quirúrgicamente fueron más frecuentes en el abordaje perineal (43% vs 29%) y se asociaron a un riesgo superior de progresión bioquímica (30%) (Boccon-Gibod, 1998). Sin embargo, recientemente varios autores, al comparar en una misma serie las tasas de márgenes quirúrgicos positivos, han observado unos resultados similares para los dos abordajes (Lance, 2001) (Sullivan, 2000) (Korman, 2002).

Gráfica 44. Curva de progresión $\leq T2$, Gleason ≤ 7 , PSA < 15 según abordaje quirúrgico (método de Kaplan-Meier)



Abordaje	pacientes	progresión	%libre de progresión
PRR	23	3	86,96
PRP	76	9	88,16
	99	12	87,88

Log Rank ,9338

En nuestra serie, independientemente del acceso quirúrgico utilizado (perineal o retropúbico), no progresaron ninguno de los pacientes con enfermedad clínicamente localizada (T2) con márgenes unifocales y enfermedad confinada al órgano (pT2), y sólo progresó un paciente de los 19 con márgenes unifocales y

enfermedad localmente avanzada (pT3a). El comportamiento de los márgenes multifocales o masivos fue diferente. Dentro de este grupo sólo tienen un buen comportamiento los asociados a tumores órgano confinados y sometidos a una prostatectomía radical perineal, en el resto de las circunstancias (localmente avanzados y PRR) tienen un comportamiento más agresivo.

5.5.3. Resultados funcionales según abordajes

En cambio, en la comparación de los resultados funcionales en los dos abordajes quirúrgicos, no ha sido necesario establecer ningún tipo de selección, ya que, al comparar las tasas de continencia y potencia entre los pacientes con tumores clínicamente localizados y localmente avanzados, no hemos observado diferencias estadísticamente significativas.

La incidencia de la incontinencia tras una prostatectomía radical ha sido motivo de discusión en los últimos años. La incidencia histórica de incontinencia en pacientes sometidos a una prostatectomía radical varía de un 2,5% a un 87% según la definición de incontinencia que se utilice. La incidencia de incontinencia total varía de un 0% a un 8% en las grandes series de prostatectomías radicales (Carlson, 2001).

La función esfinteriana tras una prostatectomía radical depende de la integridad de la unidad esfinteriana distal, sus estructuras de apoyo y su inervación. Recientemente se han descrito diversas modificaciones en la prostatectomía radical para mejorar las tasas de incontinencia y disminuir el tiempo en la restauración de la continencia. Steiner subrayó la importancia de la meticulosa disección apical y preservación del esfínter estriado (Steiner, 2000), Catalona propuso la eversión de la mucosa vesical con diferentes métodos de anastomosis para incrementar el contacto mucos-mucoso entre el cuello y la uretra (Catalona, 1993). Se han descrito otras modificaciones para preservar algunas estructuras que pueden contribuir de forma directa o indirecta a la restauración de la continencia, como son el cuello vesical (Donat, 1996), el ligamento uretral anterior (Lowe, 1997), los nervios cavernosos (Walsh, 1982) y las vesículas seminales (John, 2000).

En un intento de conseguir la inmediata recuperación de la continencia, hemos ido incorporando modificaciones en la prostatectomía radical perineal: una aproximación a la próstata que denominamos “abordaje perineal miofiláctico”, la meticulosa disección apical y preservación del esfínter estriado, la preservación de la musculatura parauretral, la preservación del cuello vesical y del ligamento uretral anterior, la disección cuidadosa de las vesículas seminales, la eversión de la mucosa y la aproximación sin tracción y aposición directa con contacto mucoso-mucoso del cuello y la uretra. En nuestra serie de PRP alone el 61,1% de los pacientes recuperaron la continencia antes de los 90 días con una media de 98

días. El tiempo máximo de recuperación fue de 17 meses, a partir de ese momento ningún paciente consiguió su restauración.

En la serie de Walsh, a los 18 meses, el 93% de los pacientes sometidos a una prostatectomía radical estaban secos (no utilizaban material absorbente) (Walsh, 2000). En nuestra serie, la tasa de continencia es idéntica para ambos abordajes (96%) $p: 0,5613$ (gráfica 41)

En la mayoría de las series se ha observado que la edad, la experiencia del cirujano y la presencia de estenosis en la anastomosis vesicouretral eran factores de riesgo en las tasas de incontinencia después de una prostatectomía radical. En algunas series se han visto índices de incontinencia superiores en pacientes que habían sido sometidos previamente a una RTU de próstata, pero no en el análisis multifactorial (Eastham, 1996). En nuestra serie no influyo ninguno de estos factores, ni observamos diferencias significativas al comparar ambos abordajes quirúrgicos.

La incidencia de la impotencia tras una prostatectomía radical también ha sido motivo de discusión en los últimos años. La incidencia de impotencia total varía de un 11% a un 86% en las grandes series de prostatectomías radicales (Rodríguez Vela, 1997) (Walsh, 2000).

En la serie de Walsh, a los 18 meses el 86% habían recuperado la potencia sexual (Walsh, 2000). En cambio, Zimmern y cols, informaron de una tasa de recuperación de potencia de 42% a un año de la intervención, pero definieron casi la mitad de las erecciones como imprevisibles o débiles. Otro dato significativo es que el 35% tardan más de nueve meses en recuperar la potencia (Zimmern, 1994). Asimismo recientemente se ha publicado los resultados de una encuesta a 1291 pacientes de Prostate Cancer Outcomes Study (PCOS) que revelaron que, sólo un 40,1% de los que tenían erecciones normales antes de la intervención, las recupera después de 18 meses de seguimiento (Stanford, 2000).

La impotencia después de una prostatectomía radical se ha relacionado con la edad, la raza, la disfunción eréctil antes de la intervención, el estadio patológico, el estrés emocional del paciente y su pareja relacionado con el diagnóstico y tratamiento y sobre todo de la preservación de las bandeletas neurovasculares en la intervención quirúrgica (Walsh, 2000).

En nuestra serie, los márgenes y de la pT no fueron variables estadísticamente significativas a la hora de valorar la recuperación de potencia en nuestra serie. En cambio, la edad si influyó claramente en la tasa de recuperación de la potencia (< 50 vs > 50 años) y en el tiempo transcurrido hasta su restauración (Belón, 1998). Al comparar ambos abordajes, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la tasa global de recuperación (44% en la retropúbica y 33% en la perineal), pero sí en el tiempo transcurrido hasta la misma (gráfica 42). El tiempo de recuperación de la potencia osciló entre 1 y 62 meses. Aunque en los datos

aportados en 1998, no encontramos recuperaciones por debajo de los 12 meses en la PRP, este dato ha cambiado en los últimos cuatro años y hemos observado recuperaciones antes de esa fecha (Belón, 1998). En los pacientes que no recibieron tratamiento, hemos comprobado que la recuperación de la potencia puede prolongarse y aumentar con el paso del tiempo, sobre todo en el abordaje perineal. Este es un factor a tener en cuenta a la hora de instaurar pautas terapéuticas precoces para la impotencia.

5.5.4. Comparación de costes según abordaje

En las circunstancias actuales, el control de costes y la eficacia en los actos médicos han adquirido bastante trascendencia. En la valoración de costes, se ha incluido últimamente un nuevo concepto denominado “coste de oportunidad”, que cuantifica el coste de asumir un procedimiento en un momento determinado frente a la posibilidad de elegir otro en ese mismo momento con sus ventajas e inconvenientes. La función de los costes debe de incorporar de esa forma, además, de los criterios de eficacia y eficiencia en el acto médico los índices de satisfacción del paciente.

En nuestro centro, el coste de PRP sin linfadenectomía fue inferior al de la PRR (358 712 pesetas vs 443 231 pesetas). En la PRP, sin linfadenectomía, el coste de la intervención fue menor al de la PRR, ya que el tiempo quirúrgico fue inferior, no fue necesario el estudio patológico de las muestras de los ganglios linfáticos y el índice de transfusiones fue mas bajo. Asimismo, fue inferior en la PRP sin linfadenectomía, el tiempo en el área de despertar o reanimación, el consumo de analgésicos y la estancia en el hospital después de la intervención (Castaño, 1998).

El escaso número de complicaciones y los buenos resultados funcionales con una excelente recuperación de la continencia y una aceptable restauración de la potencia hacen que, la PRP sin linfadenectomía, pudiera considerarse un procedimiento competitivo, incluso en lo que respecta a coste, frente a las otras opciones quirúrgicas y no quirúrgicas utilizadas en la actualidad en el tratamiento del cáncer de próstata con fines curativos (Isorna, 2002).

5.6. TERAPIA HORMONAL INTERMITENTE DIFERIDA

Los objetivos de la terapia hormonal intermitente son prolongar el período global de la enfermedad hormonosensible y mejorar la calidad de vida por la restauración intermitente de los niveles normales de andrógenos.

La terapia intermitente aparece como opción terapéutica en pacientes seleccionados con cáncer de próstata sin enfermedad metastásica. La respuesta al tratamiento continúa durante cinco ciclos de tratamiento y, en este período, los pacientes permanecen aproximadamente el 50% del tiempo libre de tratamiento. Sin embargo, a medida que el número de ciclos aumenta, decrece el período de tiempo fuera de tratamiento. El incremento del nadir de PSA precede el fracaso terapéutico e disminuye el tiempo entre los diferentes ciclos secuenciales en un mismo paciente (Grossfeld, 2001).

El bloqueo hormonal intermitente parece ser particularmente efectivo en los pacientes con progresión bioquímica aislada seguidos tras una prostatectomía radical retropúbica. Varios estudios confirman el contraste entre la progresión bioquímica y clínica después de una prostatectomía radical, y su trascendencia clínica. La terapia intermitente puede incrementar el intervalo entre la progresión bioquímica y clínica (Kurek, 1999) (Sciarra, 2000).

En nuestra serie, la terapia intermitente la hemos indicado como opción terapéutica en pacientes con cáncer de próstata, incluso con infiltración linfática, sin enfermedad metastásica tras la prostatectomía radical retropúbica o perineal. Un 8,5% de los pacientes precisaron bloqueo hormonal intermitente. El número de ciclos por paciente fue 1,25. La respuesta al tratamiento continúa, en todos los casos. El incremento del nadir de PSA precede el fracaso terapéutico y disminuye el tiempo entre los diferentes ciclos secuenciales en un mismo paciente, y puede ser incluso un predictor precoz de enfermedad metastásica. El coste económico y la morbilidad inherente al propio bloqueo hormonal se redujeron significativamente, y se beneficiaron sobre todo los pacientes con preservación de la función sexual (36,4%).

CONCLUSIONES

6

PROSTATECTOMÍA RADICAL RETROPÚBICA O PERINEAL COMO
MONOTERAPIA EN EL CARCINOMA DE PRÓSTATA CLÍNICAMENTE
LOCALIZADO Y LOCALMENTE AVANZADO

Al objetivo 1º:

1. Aunque el estadio clínico es importante para determinar el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata, éste ha sido un dato muy impreciso y no predice necesariamente el comportamiento biológico del tumor. El 24% de los pacientes estimados en estadio clínicamente localizados resultaron en realidad pT3a y el 25% de los que estimamos que ya habían rebasado la cápsula resultaron realmente órgano confinados en la pieza quirúrgica.
2. Estimada individualmente la ecografía transrectal, superó en precisión a los otros métodos utilizados en el estadiaje clínico (TR y PSA) del cáncer de próstata. Además, en los pacientes con enfermedad extracapsular (T3a), la ecografía transrectal fue útil para discriminar entre los que tenían afectación focal o mínima de los que presentaban extensión extracapsular masiva.
3. Nuestro modelo de regresión logística para estimar la probabilidad de confinamiento al órgano, que incluyó la ecografía transrectal y PSA, y excluyó el tacto rectal (TR) y la puntuación de Gleason, clasificó correctamente al 70,5% de los pacientes (sensibilidad 63,3% y especificidad 77%). Este modelo precisó mejor las características de no confinamiento en estos tumores que las de confinamiento.

Al objetivo 2º:

4. Nuestros resultados validan la efectividad de la prostatectomía radical como monoterapia en el estadio patológico pT3a. La supervivencia libre de progresión bioquímica a los 10 años fue del 78,6%. En los pT3a no fueron variables estadísticamente significativas respecto a la progresión bioquímica ni el PSA (PSA < 10 ng/ml vs PSA > 10 ng/ml) (p: 0,2795), ni la presencia de márgenes quirúrgicos (p: 0,9245). Sí identificamos un descenso estadísticamente significativo en la supervivencia libre de progresión a los 5 años de los pT3a con Gleason ≥ 8 (45%), y presencia de márgenes quirúrgicos positivos cuando estos fueron multifocales o masivos (67,9%). Los resultados oncológicos y funcionales en los pT3a fueron similares para ambos abordajes.

Al objetivo 3°:

5. Nuestros resultados validan la indicación de la prostatectomía radical con indicación curativa en el cáncer de próstata localmente avanzado (T3a). El 25% de estos pacientes fueron sobreestadados y resultaron confinados al órgano (pT2). La probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica a los 10 años de los que resultaron pT2 (PSLPB: 100%) o pT3a de menor riesgo (bien o moderadamente diferenciados con márgenes quirúrgicos negativos o unifocales) (PSLPB: 78,5%) fue excelente. Los resultados funcionales en los T3a fueron similares a los conseguidos en los clínicamente localizados (\leq T2) tanto para el abordaje retropúbico como perineal.

Al objetivo 4°:

6. La supervivencia global y específica fue del 97,5% y 99,5% respectivamente. La probabilidad de supervivencia global a los 13 años fue del 86,5% y la relacionada con la enfermedad del 91,7%. La tasa de progresión bioquímica fue del 21,5%. Ningún paciente progresó después de los cinco años.
7. Las variables independientes relacionadas con la progresión en el análisis multivariante fueron la puntuación de Gleason, la invasión de las vesículas seminales y la extensión de los márgenes quirúrgicos. Los pacientes que resultaron con márgenes positivos unifocales (46% de todos los márgenes positivos) no se asociaron en la mayoría de las ocasiones a otros factores de mal pronóstico, y presentaron una mínima o escasa progresión bioquímica a largo plazo, independientemente del estadio patológico (pT2 pT3a y pT3b), semejante incluso a la que presentaron los pacientes con márgenes negativos (9,1%).
8. La indicación de la PR como monoterapia debe establecerse siempre que espereamos la exéresis completa del tejido tumoral: en todos los clínicamente localizados y en los T3a no difusos con Gleason \leq 7, independientemente del valor del PSA preoperatorio.

Al objetivo 5°:

9. La Tasa de continencia fue idéntica para ambos abordajes (96%). La probabilidad de recuperación de la potencia se produjo más tardíamente y fue algo menor en el abordaje perineal (40% vs 45% a los 4 años) (p : 0,0637). No existieron diferencias significativas en la morbilidad de la prostatectomía radical al comparar a los pacientes con un cáncer de próstata localmente avanzado y aquellos con enfermedad clínicamente localizada.
10. Los resultados oncológicos y funcionales son superponibles con ambos abordajes quirúrgicos (retropúbico y perineal) al comparar grupos de pacientes con características semejantes. Las ventajas del abordaje perineal fueron: menor

tiempo quirúrgico (75 mn), menor tasa de transfusión (15%), mejor tolerancia con necesidad de analgesia mínima y menor estancia hospitalaria (3 días).

Al objetivo 6º:

11. El bloqueo hormonal intermitente diferido (BHID) fue la primera y única opción terapéutica aplicada a los pacientes en progresión bioquímica tras una prostatectomía radical retropúbica o perineal y sólo cuando el valor de PSA alcanzó los 4 ng/ml. Con esta pauta, sólo el 8,5% de los pacientes de esta serie precisaron bloqueo hormonal intermitente. El número de ciclos por paciente fue 1,25. Las ventajas constatadas en esta fase preliminar del BHID fueron la reducción significativa del coste económico y de la morbilidad inherente al propio bloqueo hormonal; se beneficiaron sobre todo los pacientes que habían recuperado la función sexual (36,4%) después de la prostatectomía radical.



Bibliografía

- ABRAHAMSSON P. A., LILJA H., OESTERLING J. E. "Molecular forms of serum prostate-specific antigen. The clinical value of percent free prostate-specific antigen". *Urol Clin North Am* 24(2):353-365. 1997.
- ADOLFSSON J., STEINECK G., HEDLUND P. O. "Deferred treatment of locally advanced nonmetastatic prostate cancer: A long-term follow-up". *J. Urol* 161:505-508. 1999.
- ADOLFSSON J., OKSANEN H., SALO J. O., STEINECK G. "Localized prostate cancer and 30 years of follow in a population-based setting". *Prostate Cancer and Prostatic Disease* 3:37-42. 2000.
- AKAKURA K., BRUCHOVSKY N., GOLDENBERG S. L. "Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors: apoptosis and serum prostate-specific antigen". *Cancer* 71:2782-2790. 1993.
- AKAZA H., HOMMA Y., OKADA K. "Early results of LHRH agonist treatment with or without chlormadinome acetate for hormone therapy of naive localized or locally advanced prostate cancer: the Prostate Cancer Study Group". *Jpn J Clin Oncol* 30 (3):131-136. 2000.
- ALLEPUZ C. A., SANZ J. I., GIL M. J., PLAZA M., RIOJA L. A. "Seminal vesicle biopsy in prostate cancer staging". *J Urol.* 154:1407-1411. 1995.
- AMERICAN SOCIETY FOR THERAPEUTIC RADIOLOGY AND ONCOLOGY CONSENSUS PANEL. "Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. Int. J. Radiation Oncology Biol". *Phys.* 37:1035. 1997.
- APPLEWHITE J. C., MATLAGA B. R., MCCULLOUGH D. L., CRAIG HALL M. "Transrectal ultrasound and biopsy in the early diagnosis of prostate cancer". *JMCC* 8:141-150. 2001.
- ARCANGELI C. G., ORNSTEIN D. K., KEETCH D. W., ANDRIOLE G. L. "Prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer. The United States experience". *Urol Clin North Am* 24(2):299-306. 1997.
- AUS G., PILEBLAD E., HUGOSSON J. "Impact of competing mortality on the cancer-related mortality in localized prostate cancer". *Urology* 46(5):672-675. 1995.

- AUS G., ABBOU C. C., PACIK D., SCHMID H. P., VAN POPPEL, WOLF J. M., ZATTONI F. *Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology*. 2001.
- AUS G., ADOLFSSON J., SELLI C., WIDMARK A. "Treatment of patients with clinical T3 prostate cancer". *Scand J Urol Nephrol* 36:28-33. 2002.
- BABALAN R. J., TRONCOSO P., BHADKAMKAR V. A., JOHNSTON D. A. "Analysis of clinicopathologic predicting outcome after radical prostatectomy". *Cancer* 91:1414-1422. 2001.
- BACON C. G., KAWACHI I. "Quality-of-life differences among various populations of localized prostate cancer patients: 2001". *Curr Urol Rep* 3(3):239-243. 2002.
- BARON E., ANGRITS A. "Incidence of occult adenocarcinoma of the prostate after 50 years of age". *Arch Path* 32:787. 1941.
- BAUER J. J., CONNELLY R. R., SETERHENN I. A., DEAUSEN J., SRIVASTAVA S., MCNED D. G., MOUL J. W. "Biostatistical modeling using traditional preoperative and pathological prognostic variables in the selection of men at high risk for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer". *J Urol*. 159:929-933. 1998.
- BAZINET M., MESHREF A. W., TRUDEL C., ARONSON S., PELOQUIN F., NACHABE M., BEGIN L. R., ELHILALI M. M. "Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma". *Urology* 44(1):150-151. 1994.
- BEDUSCHI M. C., OESTERLING J. E. "Densidad del antígeno prostático específico". *Urol Clin North Am* (ed Esp) 24 (2):367-378. 1997.
- BEDUSCHI M. C., OESTERLING J. E. "Percent free prostate-specific antigen: the next frontier in prostate-specific antigen testing". *Urology* 51 (5 A Suppl):98-109. 1998.
- BELÓN J., JIMÉNEZ C., RESEL L., ISORNA S. "Evaluación clínica de la continencia y potencia comparando la vía retropúbica y perineal en nuestra serie de 120 prostatectomías radicales. presentación oral". LXIII Congreso Nacional de Urología. Cádiz 1998.
- BENSON M. C., RING K. C., OLSSON CA. The determination of stage D₀ carcinoma of the prostate using PSA density. Urologist Correspondence Club, 24 de septiembre de 1989.
- BENSON M. C., WHANG I. S., PANTUCK A., RING K., KAPLAN S. A., OLSSON C. A., COONER W. C. "Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer". *J Urol*. 147:815-816. 1992.
- BENSON M. C., OLSSON C. A. "Prostate specific antigen and prostate specific antigen density. Roles in patient evaluation and management". *Cancer* 74(6):1667-1673. 1994.
- BISHOFF J. T., MOTLEY G., OPTENBERG S. A., STEIN C. R., MOON K. A., BROWNING S. M., SABANEHGH E., FOLEY J. P., THOMPSON I. M. "Incidence of

- fecal and urinary incontinence following radical perineal and retropubic prostatectomy in a national population". *J Urol* 160(2):454-458. 1998.
- BLASKO J. C., RAGDE H., LUSE R. W., SYLVESTER J. E., CAVANAGH W., GRIMM P. D. "Should brachytherapy be considered a therapeutic option in localized prostate cancer?". *Urol Clin North Am* 23(4):633-650. 1996.
- BLASKO J. C., GRIMM P. D., SYLVESTER J. E., BADIOZAMANI K. R., HOAK D., CAVANAGH W. "Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46(4):839-850. 2000.
- BLUTE M. L., BERGSTRALH E. J., PARTIN A. W., WALSH P. C., KATTAN M. W., SCARDINO P. T., MONTIE J. E., PEARSON J. D., SLEZAK J. M., ZINCKE H. "Validation of Partin Tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer". *J Urol*. 164:1591-1595. 2000.
- BLUTE M. L., BERGSTRALH E. J., IOCCA A., SHERER B., ZINCKE H. "Use of Gleason Score, Prostate Specific Antigen, Seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy". *J Urol*. 165:119-165. 2001.
- BOCCON-GIBOD L. A., RAVERY V., VORDOS D., TOOUBLANC M., DELMAS V., BOCCON-GIBOD L. I. "Radical prostatectomy for prostate cancer: The perineal approach increases the risk of surgically induced positive margins and capsular incisions". *J Urol*. 160:1383-1385. 1998.
- BOCCON-GIBOD L. "Are non-steroidal anti-androgens appropriate as monotherapy in advanced prostate cancer?". *Eur Urol* 33(2):159-64. 1998.
- BORING C. C., SQUIRES T. S., TONG T. "Cancer statistics, 1991". *CA Cancer J Clin* 41:19. 1991.
- BORQUE A., SANZ G., ALLEPUZ C., PLAZA L., GIL P., RIOJA L. A. "The use of neural networks and logistic regression analysis for predicting pathological stage in men undergoing radical prostatectomy: a population based study". *J Urol* 166(5):1672-1678. 2001.
- BOSTWICK D. G., BRAWER M. K. "Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer". *Cancer* 59:788-794. 1987.
- BOSTWICK D. G., AMIN M. B., DUNDORE P., MARSH W., SCHULTZ D. S. "Architectural patterns of high grade prostatic intraepithelial neoplasia". *Hum Pathol* 24:298-310. 1993.
- BOSTWICK D. G., GRAHAM S. D. JR., NAPALCOV P. "Staging of early prostate cancer: A proposed tumor volume based prognostic index". *Urology* 41:403-411. 1993.
- BOSTWICK D. G. "Progresión de la neoplasia intraepitelial prostática a adenocarcinoma invasivo precoz". *Eur Urol* (ed. Esp) 2:112-119. 1997.
- BOSTWICK D. G., FOSTER CH. S. "Examination of radical prostatectomy specimens: therapeutic and prognosis significance". In: Foster CH.S, Bostwick D.G

- (Ed). *Pathology of the prostate*. Cap. 10: 172-189 W.B. Saunder Company, Philadelphia. 1998.
- BOSTWICK D. G., GRIGNON D. J., HAMMOND E. H., AMIN M. B., COHEN M., CRAWFORD D., GOSPADAROWICZ M., KAPLAN R. S., MILLER D. S., MONTIRONI R., PAJAK T. H., POLLACK A., SRIGLEY J. R., YARBRO J. W. "Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999". *Arch Pathol Lab Med* 124:995-1000. 2000.
- BOSTWICK D. G., MONTIRONI R., SESTERHENN I. "Diagnosis of prostatic Intraepithelial Neoplasia. Prostate Working Group 1 Consensus Report". *Scand J Urol Nephrol Suppl* 205:3-10. 2000.
- BRASSO K., FRIIS S., JUEL K., JORGENSEN T., IVERSEN P. "Mortality of patients with clinically localized prostate cancer treated with observation for 10 years or longer: A population based registry study". *J Urol* 161:524-528. 1999.
- BRASSO K., FRIIS S., JUEL K., JORGENSEN T., IVERSEN P. "The need for hospital care of patients with clinically localized prostate cancer managed by noncurative intent: a population based registry study". *J Urol* 163(4):1150-1154. 2000.
- BRATT O. "Aspectos clínicos del cáncer de próstata hereditario". *Rev Urol*. 2(2):77-82. 2001.
- BRATT O., DAMBER J. E., EMANUELSSON M., GRONBERG H. "Hereditary prostate cancer: clinical characteristics and survival". *J Urol* 167(6):2423-2426. 2002.
- BRENNER D. J., CURTIS R. E., HALL E. J., RON E. "Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery". *Cancer* 88(2):398-406. 2000.
- BRESLOW N., CHAN C.W., DHOM G., DRURY R. A., FRANKS L. M., GELLEI B., LEE Y. S., LUNDBERG S., SPARKE B., STERNBY N. H., TULINIUS H. "Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France". *Int J Cancer* 20(5):680-688. 1977.
- BREWSTER S. F., OXLEY J. D., TRIVELLA M., ABBOTT C. D., GILLATT D. A. "Preoperative p53, bcl-2, CD44 and E-cadherin immunohistochemistry as predictors of biochemical relapse after radical prostatectomy". *J Urol* 161(4):1238-1243. 1999.
- BRODERS A. "Carcinoma and practical application". *Arch Pathol* 2:376. 1926.
- BYAR D. P., CORLE D. K. "Hormone therapy for prostate cancer: results the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group Studies". *NCI Monogr* 7:165-170. 1998.
- CAMA C. H., OLSSON C. A., BUTTYAN R., DE VRIES G., WISE G., KATZ A. E. "Estadaje molecular del cáncer de próstata. III. Efectos de la cistoscopia y la biopsia con aguja sobre el ensayo potenciado de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa". *J Urol Ed Esp*. 1:20-23. 1998.

- CARLSON K. V., NITTI V. W. "Prevention and management of incontinence following radical prostatectomy". *Urol Clin North Am* 28(3):595-612. 2001.
- CARTER B., PEARSON J. D., METTER J. E., BRANT L. J., CHAN D. W., ANDRES R., FOZARD J. L., WALSH P. C. "Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate cancer". *JAMA* 267:2215-2220. 1992.
- CARTER B., PEARSON J. D. "Velocidad del antígeno prostático específico y mediciones repetidas del antígeno prostático específico". *Urol Clin North Am (ed Esp)* (2):379-385. 1997.
- CASTAÑO I., MARRERO R., JIMÉNEZ C., ISORNA S. "Análisis de la relación coste-beneficio en la prostatectomía radical. presentación oral". LXIII Congreso Nacional de Urología. Cádiz 1998.
- CASTINEIRAS J., CARNICER I., CASTRO C., VARO C., JUÁREZ A., ALVAREZ-OSSORIO J. L., SÁNCHEZ-BERNAL C., SÁNCHEZ-FERRAGUT C., GARCÍA-CABANILLAS M. J., RODRÍGUEZ-RUBIO F. "Ultrasonographic (intra- and extraluminal) pattern of cervico-urethral anastomosis after radical prostatectomy". *Actas Urol Esp* 20(5):443-447. 1996.
- CATALONA W. J. "Selección de los pacientes, resultados e impacto de la prostatectomía radical que preserva la potencia". *Urol Clin North Am (ed Esp)* 17(4):131-139. 1992.
- CATALONA W. J., BASLER J. W. "Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy". *J Urol* 150(3):905-907. 1993.
- CATALONA W. J., SMITH D. S., RATLIFF T. L., BASLER J. W. "Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening". *JAMA* 270(8):948-954. 1993.
- CATALONA W. J. "Drug Therapy: Management of cancer the prostate". *N. Engl J Med* 331:996-1004. 1994.
- CATALONA W. J., SMITH D. S., WOLFERT R. T. "Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening". *JAMA* 274:1214-1220. 1995.
- CATALONA W. J., RAMOS C. H., CARVALHAL G. F. "Contemporary results of anatomic radical prostatectomy". *CA Cancer J Clin* 49:282-296. 1999.
- CAUBET J. F., TOSTESON T. D., DONG E. W., NAYLON E. M., WHITING G. W., ERNSTOFF M. S., ROSS S. D. "Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens". *Urology* 49(1):71-78. 1997.
- CERHAN J., PARKER A., PUTNAN S. H., CHIU C. H., LYNCH F., COHEN M., TORNER J., CANTOR K. "Family history and prostate cancer risk in a population-based cohort of Iowa men". *Cancer Epidemiol. Biomark Prev* 8:53-60. 1999.

- CLINTON S. K., GIOVANNUCI E. Diet, "Nutrition and prostate cancer". *Annu. Rev Nutr.* 18:413-440. 1998.
- COOKSON M. S., FLOYD M. K., BALL T. P. JR., MILLER E. K., SAROSDY M. F. "The lack of predictive value of prostate specific antigen density in the detection of prostate cancer in patients with normal rectal examinations and intermediate prostate specific antigen levels". *J Urol* 154(3):1070-1073. 1995.
- CRITZ F., LEVINSON K., WILLIAMS H., HOLLADAY C. L., GRIFFIN V., HOLLADAY D. "Prostate specific antigen nadir achieved by men apparently cured of prostate cancer by radiotherapy". *J Urol* 161:1199-1205. 1999.
- CUPP M., OESTERLING J. "Prostate-specific antigen, digital rectal examination, and transrectal ultrasonography: their roles in diagnosing early prostate cancer". *Mayo Clinic Proc* 68:297-306. 1993.
- CHAN J. N., STAMPFER M., MA J., RIMM E. R., WILLETT W., GIOVANNUCCI. "Supplemental vitamin E intake and prostate cancer risk in a large cohort of men in the United States". *Cancer Epidemiol. Biomark Prev* 8:893-899. 1999.
- CHAN J. M., STAMPFER M. J., MA J., GANN P., GAZIANO J. M., POLLAK M. , GIOVANNUCCI E. "Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 as predictors of advanced-stage prostate cancer". *J Natl Cancer Inst* 94(14):1099-106. 2002.
- CHATELARD P. P. "Groupe de travail du SOR. Standards, Options et Recommandations 2001 pour la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate non métastatique : éléments de la décision thérapeutique". *Bulletin du Cancer.* Vol. 89, Numéro 6:619-34, 2002.
- CHEN M. E., TRONCOSO P., JOHNSTON D., TANG K., BABAIAI R. J. "Prostate cancer detection: Relationship to prostate size". *Urology* 53:764-768. 1999.
- CHENG L., DARSON M. F., BERGSTRALH E. J., SLEZAK J., MYERS R. P., BOSTWICK D. G. "Correlation of margin status and extraprostatic extension with progression of prostate carcinoma". *Cancer* 86(9):1775-1782. 1999.
- CHENG L., SLEZAK J., BERGSTRALH E. J., MYERS R., ZINCKE H, BOSTWICK D. G. "Preoperative prediction of surgical margin status in patients with prostate cancer treated by radical prostatectomy". *J Clin Oncol* 18:2862-2868. 2000.
- CHODAK G., THISTED R., GERBER G., JOHANSSON J., ADOLFSSON J., JONES G., CHISHOLM, MOSKOVITZ B, LIVNE P, WARNER J. "Results of conservative management of clinically localized prostate cancer". *N. Engl J Med* 330:242-242. 1994.
- CHRISTENSSON A., BJORK T., NILSSON O., DAHLEN U, MATIKAINEN M. T., COCKETT A. T., ABRAHAMSSON P. A., LILJA H. "Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer". *J Urol* 150:100-105. 1993.

- CHYBOWSKI F., KELLER J., BERGSTRALH E., OESTERLING J. "Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate-specific antigen is superior to all other clinical parameters". *J Urol* 141:313-318. 1991.
- DE ANTONI E. P., CRAWFORD E. D., OESTERLING J. E., ROSS C. A., BERGER E. R., MCLEOD D. G. "Staggers Age- and race-specific reference ranges for prostate-specific antigen from a large community-based study". *Urology* 48(2):234-239. 1996.
- DEBES J., TINDALL D. "The role of androgens and the androgen receptor in prostate cancer". *Cancer Lett* 187(1-2):1. 2002.
- DESHMURKH N., FOSTER CH. S. "Grading prostate cancer". En Foster CH.S, Bostwick D.G (Ed). *Pathology of the prostate*. Cap. 11:191-227. W.B. Saunder Company. Philadelphia. 1998.
- DIAMANDIS E. P., YU H. "Nonprostatic sources of prostate-specific antigen". *Urol Clin North Am* 24(2):275-282. 1997.
- DIJKMAN G. A., DEBRUYNE F. M. "Epidemiology of prostate cancer". *Eur Urol* 30(3):281-95. 1996.
- DONAT S. M., FAIR W. R. "Prostatectomía retropúbica radical: conservación del cuello vesical. AEU Update series". Ed (Esp.) Lección 7:39-44. 1996.
- EASTHAM J. A., KATTAN M. W., ROGERS E., GOAD J. R., OHORI M., BOONE T. B., SCARDINO P. T. "Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy". *J. Urol* 156(5):1707-13. 1996.
- EDELSTEIN R. A., ZIETMAN A. L., MORENAS A., KRANE R. J., BABAYAN R. K., DALLOW K. C., TRAISH A., MORELAND R. B. "Implications of prostate micrometastases in pelvic lymph nodes: an archival tissue study". *Urology* 47(3):370-375. 1996.
- EGAWA S., SUYAMA K., SOH S., KUWAO S., UCHIDA T., KOSHIBA K. "Inadequacy of free prostate-specific antigen parameters in the prediction of pathologic extent of prostate cancer in Japanese men". *Urology* 52(2):230-236. 1998.
- EISENBERGER M. A., BLUMENSTEIN B. A., CRAWFORD E. D. "Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer". *N Engl J Med* 339:1036-1042. 1998.
- ELLIS W. J., BRAWER M. K. "The significance of isoechoic prostatic carcinoma". *J Urol* 152:2304-2307. 1994.
- ENGELBRECHT M. R., BARENTSZ J. O., VAN DER GRAAF M., HEERSCHAP A., SEAEELAAR J. P., DE LA ROSETTE JJMCH. "Prostate cancer staging using imaging". *BJU International* 86 (Suppl 1):123-134. 2000.
- EPSTEIN J. I., CARMICHAEL M., WALSH. "Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: definition and relation of tumor volume, grade and margins of prognosis". *J Urol* 149:1040-1045. 1993.

- EPSTEIN J. I. "Incidencia y significado del hallazgo de signos histológicos de malignidad en los bordes de la pieza extirpada en la prostatectomía radical". *Urol Clin North Am* (ed esp) 23(4): 673-685. 1996.
- EPSTEIN J. I., POUND C. H., PARTIN A., WALSH P. C. "Disease progression following radical prostatectomy in men with Gleason scores 7 tumor". *J Urol* 160:97-100. 1998.
- EPSTEIN J. I., PARTIN A. W., POTTER S. T., WALSH P. C. "Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: Prognostic stratification based on pathologic parameters". *Urology* 56:283-288. 2000.
- EPSTEIN J. I., WALSH P. C., CARTER H. B. "Importance of posterolateral needle biopsies in the detection of prostate cancer". *Urology* 57:1112-1116. 2001.
- EPSTEIN J. I., POTTER S. R. "The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: Implications and current controversies". *J Urol* 166:402-410. 2001.
- EPSTEIN J. I. "Pathologic assessment of the surgical specimen". *Urol Clin North Am* 28(3):555-565. 2001.
- ESCAF S., ISORNA S., RIESGO I. "Value of the immunohistochemical detection of prostate-specific antigen in the diagnosis of metastasis of carcinoma of the prostate". *Arch Esp Urol* 40(1):17-21. 1987.
- FIVEASH J., HANKS G., ROACH M., III, WANG S., VIGNEAULT E., MCLAUGHLIN W., HOWARDS M., SANDLER M. "3D conformal Therapy (3DCRT) for high grade prostate cancer: A Multi-institutional review". *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 47:335-342. 2000.
- FITZPATRICK J. M. "New methods for predicting extracapsular extension before surgery for prostate cancer". *J Urol* 162:1359-1360. 1999.
- FLESHNER N., TRACHTENBERG J. "Nuevos progresos y controversias del uso de un tratamiento de bloqueo androgénico en el carcinoma de próstata avanzado". AUA Update series: Lección 12. Volumen 2. Ed. Española. 1998.
- FORMAN H. P., HEIKEN J. P., BRINK J. A., GLAZER H. S., FOX L. A., MCCLENNAN B. L. "CT screening for comorbid disease in patients with prostatic carcinoma: Is it cost-effective?" *AJR Am J Roentgenol* 162(5):1125-1128. 1994.
- FOSTER C. S., CONFORD P., FORSYTH L., DJAMGOZ M. B., KE Y. "Las bases celulares y moleculares del cáncer de próstata". *BJU International* 83:171-194. 1999.
- FOWLER F. J., BARRY M. J., LU-YAO G., WASSON J., ROMAN A., WENNBURG J. "Effect of radical prostatectomy for prostate cancer on patient quality of live: Results from a medicare survey". *Urology* 45:1007-1015. 1995.
- FOWLER J. E., BIGLER SA., BOWMAN G., KILAMBI N. K. "Race and cause specific survival with prostate cancer: influence of clinical stage, Gleason score, age and treatment". *J Urol* 163:137-142. 2000.

- FRANCO O. E., ARIMA M., YANAGAWA M., KAWAMURA J. "Utilidad de la ecografía power Doppler en el diagnóstico del cáncer de próstata: correlación histológica con cada sitio de biopsia". *BJU Internacional* 85:1049- 1052. 2000.
- FRANKS L. M. "Benign nodular hyperplasia of the prostate: A review". *Ann Roy Coll Surg Engl* 14: 92-106.1954.
- FRANKS L. M. "Latent carcinoma of the prostate". *J. Path. Bact* 68:603. 1954.
- GAETA J. F. "Glandular profiles and cellular patterns in prostatic cancer grading". *Urology* 17:33. 1981.
- GANN P. H., MA J., GIOVANNUCCI E., WILLETT W., SACKS F., HENNEKENS C. H., STAMPFER M. "Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma Lycopene levels: Results of a prospective analysis". *Cancer Res* 59:1225-1230.1999.
- GAO CH. L., MAHESHWARI S., DEAN R. C., TATUM L., MOONEYHAN R., CONNELLY R. R., MCLEOD D., SRIVASTAVA S. H., MOUL J. W. "Blinded evaluation of reverse transcriptase-polymerase chain reaction prostate-specific antigen peripheral blood assay for molecular staging of prostate cancer". *Urology* 53:714-721. 1999.
- GAO CH. L., DEAN R. C., PINTO A., MOONEYHAN R., CONNELLY R. R., MCLEOD D., SRIVASTAVA S. H., MOUL J. W. "Detection of circulating prostate specific antigen expressing prostatic cells in the bone marrow of radical prostatectomy patients by sensitive reverse transcriptase polymerase chain reaction". *J Urol* 161:1070-1076. 1999.
- GARCÍA MONTES F., EMBERTON M. BRAQUITERAPIA. *Rev Urol* 1: 27-35. 2000.
- GARG S., FORTLING B., CHADWICK D., ROBINSON M., HAMDY F. C. "Staging of prostate cancer using 3-Dimensional transrectal ultrasound images: A pilot study". *J Urol* 162:1318-1321. 1999.
- GEARY E. S., DENDINGER T. E., FREIHA F. S., STAMEY T. A. "Nerve sparing radical prostatectomy: A different view". *J Urol* 154:145-149. 1995.
- GERBER G. S., CHODAK G. W. "Value of prostate cancer screening". *Eur Urol* 24(2):161-165. 1993.
- GERBER G., THISTED R., CHODAK G., SHRODER F., FROHMULLER H., SCARDINO P., PAULSON D., MIDDLETON A. JR., RUKSTALIS D., SMITH J. JR., OHORI M., THEISS M., SCHELLHAMMER P. "Resultados de la prostatectomía radical en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado: Estudio multicéntrico combinado". *Eur Urol* (ed esp) 2: 85-92. 1999.
- GHAVAMIAN R., BLUTE M. L., BERGSTRALH E. I., SLEZAK J., ZINCKE H. "Comparison of clinically nonpalpable prostate-specific antigen-detected (cT1c) versus palpable (cT2) prostate cancer in patients undergoing radical retropubic prostatectomy". *Urology* 54: 105-110. 1999.

- GIL MARTÍNEZ P., GIL SANZ M. J., ALLEPUZ LOSA A., BORQUE FERNANDO A., VALDIVIA NAVARRO P., RIOJA SANZ L. A. "Cáncer de próstata estadio pT3 tras prostatectomía radical. Resultados en progresión y Supervivencia". *Actas Urol Esp.* 24(5):400-405. 2000.
- GIL-VERNET S. "Cáncer de próstata". En: *Patología Urogenital. Biología y Patología de la próstata*. Tomo II. Ed. Paz Montalvo. Madrid, 1953.
- GILLILAND F. D., HOFFMAN R. M., HAMILTON A., ALBERTSEN P., ELEY J. W., HARLAN L., STANFORD J., HUNT W., POTOSKY A. "Predicting extracapsular extension of prostate cancer in men treated with radical prostatectomy: Results from the population based prostate cancer outcomes study". *J Urol.* 162: 1341-1345. 1999.
- GIOVANNUCCI E., RIMM E. B., WOLK A., ASCHERIO A., STAMPFER M. J., COLDITZ G. A. "Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer". *Cancer Res* 58:442-447. 1998.
- GLEASON D. F., MELLINGER G. T. "Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading". *J Urol* 111:58-64. 1974.
- GLEAVE M. E., COUPLAND D., DRACHENBERG D., COHEN L., KWONG S., GOLDENBERG S. L., SULLIVAN L. D. "Ability of serum prostate-specific antigen levels to predict normal bone scans in patients with newly diagnosed prostate cancer". *J Urol* 47:708-712. 1996.
- GLEAVE M. E., GOLDENBERG S. L., CHIN J. L., WARNER J., SAAD F., KLOTZ L. H., JEWETT M., KASSABIAN V., CHETNER M., DUPONT C., VAN RENSSLAER S. "The Canadian Uro-Oncology Group. Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects". *J Urol* 166:500-507. 2001.
- GOAD J. R., CHANG S. J., OHORI M., SCARDINO P. T. "PSA after definitive radiotherapy for clinically localized prostate cancer". *Urol Clin North Am* 20(4):727-736. 1993.
- GRIGNON D. J., SAKR W. A. "Hiperplasia adenomatosa atípica de la próstata: una revisión crítica". *Eur Urol* (Ed. Esp) 2:140-145. 1997.
- GRONBERG H., DAMBER L., JONSON H., DAMBER J. E. "Prostate cancer mortality in northern Sweden, with special reference to tumor grade and patient age". *Urology* 49:374-378. 1997.
- GROSSFELD G. D., SMALL E. J., LUBECK D. P., LATINI D., BROERING J. M., CARROLL P. R. "Androgen deprivation therapy for patients with clinically localized (stages T1 to T3) prostate cancer and for patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy". *Urology* 58 (Suppl 2A):56-64. 2001.
- GROSSFELD G. D., CHAUDHARY U. B., REESE D. M., CARROLL P. R., SMALL E. J. "Intermittent androgen deprivation: update of cycling characteristics in

- patients without clinically apparent metastatic prostate cancer". *Urology* 58(2):240-245. 2001.
- GROSSFELD G. D., LI Y. P., LUBECK D. P., BROERING J. M., MEHTA S. S., CARROLL P. R. "Predictors of Secondary Cancer Treatment in Patients Receiving Local Therapy for Prostate Cancer: Data From Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor". *J Urol* 168(2):530-535. 2002.
- GUILLONNEAU B., ROZET F., BARRET E., CATHELINÉAU X., VALLANCIEN G. "Laparoscopic radical prostatectomy: assessment after 240 procedures". *Urol Clin North Am* 28(1):189-202. 2001.
- GUTMAN A. B., GUTMAN E. B. "An acid phosphatase occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland". *J Clin Invest* 17:473. 1938.
- HAAS G. P., MONTIE J. E., PONTES J. E. "Estado actual en EEUU del screening del cáncer de próstata". *Eur Urol* (Ed. Esp) 2:81-92. 1994.
- HADLEY C. W., MILLER E. C., SCHWARTZ S. J., CLINTON S. K. "Tomatoes, Lycopene, and Prostate Cancer: Progress and Promise". *Exp Biol Med* (Maywood) 227(10):869-880. 2002.
- HAESE A., HULAND E., GRAEFEN M., HAMMERER P., NOLDUS J., HULAND H. "Ultrasensitive detection of prostate specific antigen in the followup of 422 patients after radical prostatectomy". *J Urol* 161(4):1206-11. 1999.
- HAN M., WALSH P. C., PARTIN A. W., RODRIGUEZ R. "Ability of the 1992 and 1997 American Joint Committee on cancer staging systems for prostate cancer to predict progression-free survival after radical prostatectomy for stage T2 disease". *J Urol* 164:89-92. 2000.
- HAN M., POUND C. H., POTTER R., PARTIN A. W., EPSTEIN J., WALSH P. C. "Isolated local recurrence is rare after radical prostatectomy in men with Gleason 7 prostate cancer and positive surgical margins: Therapeutic implications". *J Urol* 165:864-866. 2001.
- HAN M., PARTIN A. W., POUND C. R., EPSTEIN J. I., WALSH P. C. "Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience". *Urol Clin North Am* 28(3):555-565. 2001.
- HAN M., SNOW P. B., BRANDT J. M., PARTIN A. W. "Evaluation of artificial neural networks for the prediction of pathologic stage in prostate carcinoma". *Cancer* 91: 1661-1666. 2001.
- HANKS G., HANLON A., SCHULTHEISS T., PINOVER W., MOVSAS B., EPSTEIN B., HUNT M. "Dose escalation with 3D conformal treatment: Five year outcomes, treatment optimization, and future directions". *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 41:501-510. 1998.

- HARA M., KOYANAGI Y., INNORE T. "Some physicochemical characteristics of gamma-seminoprotein, and antigenic component specific for human seminal plasma". *Japanese Journal of Legal Medicine* 25:322-324.1971.
- HARRIS M. G., COLEMAN S. G., FAULDS D., CHRISP P. "Nilutamide. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in prostate cancer". *Drugs Aging* 3(1):9-25. 1993.
- HARRIS M. J., BISHOFF J. T., REYES A., THOMPSON I. M. Preoperative PSA and prostate biopsy Gleason's Grade predictive of benign pelvic lymph nodes in men with prostate cancer. 89th Annual Meeting of the AUA. San Francisco. Oral Presentation 451. Page 340A. 1994.
- HARRIS M. J. *Radical perineal prostatectomy: cost efficient, outcome effective, minimally invasive prostate cancer management*. En prensa. 2002.
- HERRANZ F. "Alteraciones del ecograma capsular". En: *Atlas de ecografía transrectal de próstata*. Cap. 5:75-89. Ed. Doyma SL. Barcelona. 2000.
- HODGE K. K., MCNEAL J. E., STAMEY T. A. "Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate". *J Urol* 142:66-70. 1989.
- HOFF B., POW-SANG J. M. "Observation in the management of localized prostate cancer". *Cancer Control* 8(2):151-154. 2001.
- HOLMBERG L., BILL-AXELSON A., HELGESEN F., SALO J. O., FOLMERZ P., HAGGMAN M., ANDERSSON S. O., SPANGBERG A., BUSCH C., NORDLING S., PALMGREN J., ADAMI H. O., JOHANSSON J. E., NORLEN B. J. "Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer". *N Engl J Med* 347(11):781-789. 2002.
- HOLDING P., AUS G., BERGDAHL S., FROSING R., LILJA H., PIHL C. G., HUGOSSON J. "Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng/ml prostate specific antigen". *J Urol* 159:899-903. 1998.
- HORWITZ E., HANLON A., PINOVER W., HANK G. "The treatment of nonpalpable PSA-detected adenocarcinoma of the prostate with 3-Dimensional conformal radiation therapy". *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 41:519-523. 1998.
- HORWITZ E., HANK G. "External beam radiation therapy of prostate cancer". *CA Cancer J Clin* 50: 349-375. 2000.
- HRICAK H. Editorial: Imaging prostate cancer. *J Urol* 162:1329. 1999.
- HUGOSSON J., AUS G., NORLEN L. "La vigilancia no es una opción terapéutica viable ni adecuada para tratar el cáncer de próstata localizado". *Urol Clin North Am* (ed Esp) 23 (4): 577-594. 1996.
- HUGGINS C., HODGES C. V. "Studies on prostate cancer: The effects of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate". *Cancer Res* 1: 293-297. 1941.

- HULL G. W., RABBANI F., ABBAS F., WHEELER M., KATTAN M. W., SCARDINO P. T. "Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients". *J Urol* 167:528-534. 2002.
- ICZKOWSKI K. A., BOSTWICK D. G. "Prostate biopsy interpretation. Current concepts, 1999". *Urol Clin North Am* 26(3):435-452. 1999.
- Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial: the Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol* 79:235-246. 1997.
- IOCCA A. J., ZINCKE H. Tratamiento del cancer de próstata en fase clínica T3. AUA SERIES. Lección 32:19-28. 2001.
- ISELIN C. H., ROBERTSON J., PAULSON D. "Radical perineal prostatectomy: Oncological outcome during a 20 year period". *J Urol* 161:163-168. 1999.
- ISMAIL M., GOMELLA L. G. "Ultrasound for prostate imaging and biopsy". *Current Opinion in Urology* 11: 471-477. 2001.
- ISORNA S., GÓMEZ M., DÉNIZ F., BELÓN J. "Prostatectomía radical en adenocarcinoma de próstata. Nuestra experiencia". LVI Congreso Nacional de Urología. Lanzarote. 1991.
- ISORNA S., GARCÍA-PÉREZ M., PARRA R. O., BELÓN J., VALERO J., GÓMEZ M. "Prostatectomía radical perineal. Experiencia preliminar". LVIII Congreso Nacional de Urología: 57. Málaga. 1993.
- ISORNA S., PARRA R. O., BOCCON-GIBOD L., GOMEZ M., BELÓN J. "Is there a place for Radical Perineal Prostatectomy (RPP) without lymphadenectomy?" Oral presentation: 179. XI Congress of the E.A.U. Berlin 1994.
- ISORNA S., PARRA R. O., GARCÍA-PÉREZ M., BOCCON-GIBOD L., GOMEZ M., BELÓN J. "The "Radical Perineal Prostatectomy alone". Can we avoid the lymphadenectomy in the laparoscopic era?" Poster presentation. Nº 624. XXIII Congress of the SIU. Sydney 1994.
- ISORNA S., PARRA R. O., GARCÍA-PÉREZ M., GÓMEZ M., BELÓN J. "Prostatectomía radical perineal como monoterapia ¿se puede evitar la linfadenectomía en la época de la laparoscopia?" Conferencia de consenso sobre el carcinoma de próstata. 133-139. Zaragoza. 1995.
- ISORNA S., BELÓN J., RAMÍREZ F., MARRERO R. "Prostatectomía radical en el estadio T3a". Presentación oral. LXVI Congreso Nacional de Urología: 57. Granada 2001.
- ISORNA S., BELÓN J., MARRERO R. "Cirugía radical en cáncer de próstata órgano confinado". *JANO* 2002 (en prensa).
- ISORNA S., BELÓN J., MARRERO R., REDONDO E., ALAMO F. "Prostatectomía radical perineal "alone": 10 años de experiencia". LXVII Congreso Nacional de Urología: 57. Murcia 2002.

- ISORNA S., LAGUNA P., BELÓN J. Prostatectomy radical prostatectomy. Live surgery program. Spain meets Nijmegen. UMC St Radboud. 2002.
- IVERSEN P., TYRRELL C. J., KAISARY A. V., ANDERSON J. B., VAN POPPEL H., TAMMELA T. L., CHAMBERLAIN M., CARROLL K., MELEZINEK I. "Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup". *J Urol* 164(5):1579-1582. 2000.
- JEMAL A., THOMAS A., MURRAY T., THUN M. "Cancer statistics, 2002". *CA Cancer J Clin* 52:23-47. 2002.
- JEWETT H. J., EGGLESTON J. C., YAWN D. H. "Radical prostatectomy in the management of carcinoma of the prostate: probable causes of some therapeutic failures". *J Urol* 107(6):1034-1040. 1972.
- JHAVERI F. M., KLEIN E. A., KUPELIAN P. A., ZIPPE C., LEVIN H. S. "Declining rates of extracapsular extension after radical prostatectomy: evidence for continued stage migration". *J Clin Oncol* 17(10):3167-3172. 1999.
- JOHANSSON J., HOLMBERG L., JOHANSSON S. "Fifteen year survival in prostate cancer: a prospective population based study in Sweden". *JAMA* 277:467-471. 1997.
- JOHN H., SAURI D. "Seminal vesicle-sparing radical prostatectomy: a novel concept to restore early urinary continence". *Urology* 55:820-824. 2000.
- KABALIN J. N., MCNEAL J. E., PRICE H. M., FREIHA F. S., STAMEY T. A. "Unsuspected adenocarcinoma of prostate in patients undergoing cystoprostatectomy for other causes: Incidence, histology and morphometric observations". *J Urol* 141:1091-1094. 1989.
- KALISH L. E., SCOTT McDUGAL W., MCKINLAY J. B. "Family history and the risk of prostate". *Urology* 56: 803-806. 2000.
- KATTAN M. W., WHEELER T. M., SCARDINO P. T. "Postoperative Nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer". *J Clin Oncol* 17:1499-1507. 1999.
- KAVADI V. S., ZAGARS G. K., POLLACK A. "Serum prostate-specific antigen after radiation therapy for clinically localized prostate cancer: prognostic implications". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30(2):279-287. 1994.
- KAUSIK S. J., BLUTE M. L., SEBO T. J., LEIBOVICH B. C., BERGSTRALH E. J., SLEZAK J., ZINCKE H. "Prognostic significance of positive surgical margins in patients with extraprostatic carcinoma after radical prostatectomy". *Cancer* 95(6):1215-1219. 2002.
- KEYSER D., KUPELIAN P., ZIPPE C., LEVIN H., KLEIN E. "Stage T1-T2 prostate cancer with pre-treatment prostate-specific antigen level < or = 10 ng/ml: radiation therapy or surgery?" *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 38:723-729. 1997.

- KIRBY R. "Treatment options early prostate cancer". *Urology* 52(6): 948-960. 1998.
- KLEIN E. A. "Modified apical dissection for early continence after radical prostatectomy". *Prostate* 22:217-223. 1993.
- KLEIN L. T., LOWE F. C. "The effects of prostatic manipulation on prostate-specific antigen levels". *Urol Clin North Am* 24(2):293-297.1997.
- KLEIN E. A. "Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. Editorial comment". *J Urol* 160(4): 1397. 1998.
- KOBAYASHI T., NAKATA T., KUZUMAKI T. "Effect of flavonoids on cell cycle progression in prostate cancer cells". *Cancer Lett* 176(1):17-23. 2002.
- KOLVENBAG G. J., IVERSEN P., NEWLING D. W. "Antiandrogen monotherapy: a new form of treatment for patients with prostate cancer". *Urology* 58(2 Suppl 1):16-23. 2001.
- KONETY B. R., GETZENBERG R. H. "Vitamin D and prostate cancer". *Urol Clin North Am* 29(1):95-106. 2002.
- KORMAN H. J., LEU P. B., HUANG R. R., GOLDSTEIN N. S. "A centralized comparison of radical perineal and retropubic prostatectomy specimens: is there a difference according to the surgical approach?". *J Urol* 168(3):991-994. 2002.
- KRISTAL A. R., COHEN J. H., QU P., STANFORD J. L. "Associations of energy, fat, calcium, and vitamin D with prostate cancer risk". *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11(8):719-725. 2002.
- KRUPSKI T., HARDING M. A., HERCE M. E., GULDING K. M., STOLER M. H., THEODORESCU D. "The role of vascular endothelial growth factor in the tissue specific in vivo growth of prostate cancer cells". *Growth Factors* 18(4):287-302. 2001.
- KUPELIAN P. "Prostate cancer radiation therapy. Conventional, conformal and brachytherapy". In: *Management of the prostate*. Ed: E. A. Klein Cap. 9:159-181 Humana Press Inc., Totowa, NC. 2000.
- KUREK R., RENNEBERG H., LUBBEN G., KIENLE E., TUNN U. W. "Intermittent complete androgen blockade in PSA relapse after radical prostatectomy and incidental prostate cancer". *Eur Urol* 35 Suppl 1:27-31. 1999.
- LABRIE F., DUPONT A., BELANGER A., LACOURSIERE Y., RAYNAUD J. P., HUSSON J. M., GAREAU J., FAZEKAS A. T., SANDOW J., MONFETTE G. "New approaches in the treatment of prostate cancer: complete instead of partial withdrawal of androgens". *The prostate* 4:579-594. 1983.
- LABRIE F., CUSAN L., GOMEZ J. L., BELANGER A., CANDAS B. "Long-Term combined androgen blockade alone for localized prostate cancer". *Mol Urol* 3(3):217-226. 1999.

- LANCE R. S., FREIDRICH S. P. A., KANE C., POWELL C. R., PULOS E., MOUL J. W., McLEOD D. G., CORNUM R. L., THRASHER J. B. "A comparison of radical retropubic with perineal prostatectomy for localized prostate cancer within the Uniformed Service Urology Research Group". *BJU International* 87:61-65. 2001.
- LANGER J. E. "The current role of transrectal ultrasonography in the evaluation of prostate carcinoma". *Semin Roentgenol* 34:284-294. 1999.
- LEE F., GRAY J. M., McLEARY R. D., LEE F. JR., McHUGH T. A., SOLOMON M. H., KUMASAKA G. H., STRAUB W. H., BORLAZA G. S., MURPHY G. P. "Prostatic evaluation by transrectal sonography: Criteria for diagnosis of early carcinoma". *Radiology* 158:91-95. 1986.
- LEE W. R., HANKS G. E., SCHULTHEISS T. E., CORN B. W., HUNT M. A. "Localized prostate cancer treated by external-beam radiotherapy alone: serum prostate-specific antigen-driven outcome analysis". *J Clin Oncol* 13(2):464-469. 1995.
- LEE W. R., HANLON A. L., HANKS G. E. "Prostate specific antigen nadir following external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: the relationship between nadir level and disease-free survival". *J Urol* 156(2 Pt 1): 450-453. 1996.
- LEISRINK H. "Tumor prostatae. Totale exstirpation der prostate". *Ach. Klin Chir.* 28:578. 1883.
- LEPOR H. "Selecting candidates for radical prostatectomy". In: Lepor H (Ed). *Prostatic diseases*. Cap. 38: 478-487 W.B. Saunder Company, Philadelphia. 2000.
- LERNER S. E., BLUTE M. L., ZINCKE H. "Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity". *J Urol* 154(4):1447-52. 1995.
- LEVINE M. A., 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* 159:471-475. 1998.
- LEVY J. B., SEAY T. M., WEIN A. J. Incontinencia postprostatectomía. AUA SERIES. Lección. 8:45-53. 1996.
- LEIBOVICH B. C., CHENG L., WEAVER A. L., MYERS R. P., BOSTWICK D. G. "Outcome prediction with p53 immunostaining after radical prostatectomy in patients with locally advanced prostate cancer". *J Urol* 163(6):1756-1760. 2000.
- LIU J. I., MACY M., LAI Y. H., TERRIS M. K. "Critical evaluation of the current indications for transition zone biopsies". *Urology* 57:1117-1120. 2001.
- LODDING P., AUS G., BERGDAHL S., FROSING R., LILJA H., PIHL C. G., HUGOSSON J. "Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng./ml. Prostate specific antigen". *J Urol* 159 (3):899-903. 1998.

- LOWE B. A. "Preservation of the anterior urethral ligamentous attachments in maintaining post-prostatectomy urinary continence: comparative study". *J Urol* 158:2137-2141. 1997.
- LOWE B. A., LIEBERMAN S. F. "Disease recurrence and progression in untreated pathologic stage T3 prostate cancer: selecting the patient for adjuvant therapy". *J Urol* 158(4):1452-1456. 1997.
- LOWSLEY O. S. "Development of the prostate gland with reference to the development of the other structures at the neck of the urinary bladder". *Am J Anat* 13:299-349. 1912.
- LU-YAO G. L., SIU-LONG YAO. "Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer". *Lancet* 349:906-910. 1997.
- LYTTON B. "Prostate cancer: A brief history and the discovery of hormonal ablation treatment". *J Urol* 165:1859-1862. 2001.
- MANTZ C. A., SONG P., FARHANGI E., NAUTIYAL J., AWAN A., IGNACIO L., WEICHELBAUM R., VIJAYAKUMAR S. "Potency probability following conformal megavoltage radiotherapy using conventional doses for localized prostate cancer". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37(3):551-557. 1997.
- McLeod D. G., Johnson C. F., Klein E., Peabody J. O., Coffield S., Soloway M and Lupron depot Neoadjuvant Study Group: PSA levels and the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens preceded by androgen blockade in clinical B2 (T2bNxM0) prostate cancer. *Urology* 49:70-73. 1997.
- MCNEAL J. E. "Regional morphology and pathology of the prostate". *Am J Clin Pathol.* 49(3):347-357. 1968.
- MCNEAL J. E. "Origin and development of carcinoma in the prostate." *Cancer* 23: 24. 1969.
- MCNEAL J. E. "Anatomy and normal histology of the human prostate". In Foster CH.S, Bostwick D.G (Ed). *Pathology of the prostate*. Cap 2:19-34. W.B. Saunder Company. Philadelphia. 1998. ISBN 0-7216-6951-4.
- MEIKLE A. W., STANISH W. M. "Familial prostatic cancer risk and low testosterone". *J Clin Endocrinol Metab* 54:1104-1108. 1982.
- MEMMELAAR J. "Total prostatovesiculectomy-retropubic approach". *J Urol* 62(3):340. 1949.
- MESSING E. M., MANOLA J., SARODY M., WILDING G., CRAWFORD E. D., TRUMP D. "Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer". *N Engl J Med* 341:1781-1788. 1999.
- METTLIN C., LITTRUP P. J., KANE R. A., MURPHY G. P., LEE F., CHESLEY A., BADALAMENT R., MOSTOFI F. K. "Relative sensibility and specificity of serum

- prostate specific antigen (PSA) level compared with age-referenced PSA, PSA density and PSA change". *Cancer* 74:1615-1620. 1994.
- MILLIN T. "Retropubic prostatectomy: a new extravesical technique". *Lancet* 2:633-636. 1945.
- MONTIE J. E., MEYERS S. "Definición del marcador tumoral ideal para el cáncer de próstata". *Urol Clin North Am* (ed Esp) 2:457-470. 1997.
- MONTIRONI R., SHULMAN C. L. "Precursores del cáncer prostático: progresión, regresión y quimioprevención". *Eur Urol* 2:101-105. 1997.
- MOSTOFI F. K. "Problems of grading carcinoma of prostate". *Semin Oncol* 3(2):161-169. 1976.
- MOUL J. W., CONNELLY R. R., MOONEYHAN R. M., ZHANG W., SESTERHENN I. A., MOSTOFI F. K., MCLEOD D. G. "Racial differences in tumor volume and prostate specific antigen among radical prostatectomy patients". *J Urol* 162:394-397. 1998.
- Moul J. W., Kane C. J., Malkowicz S. B. The role of imaging studies and molecular markers for selecting candidates for radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 28(3): 459-472. 2001.
- M'LISS ANN HUDSON. "Despistaje del cáncer de próstata". *AUA Update* (ed. Esp). Lección 25:27-32. 1996.
- NAUGHTON C., MILLER D. C., MAGER D. E., ORNSTEIN D. K., CATALONA W. J. "A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores: impact on cancer detection". *J Urol* 164:388-392. 2000.
- NAUGHTON C., ORNSTEIN D. K., SMITH D. S., CATALONA W. J. "Pain and morbidity of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: A prospective randomized trial of 6 versus 12 cores". *J Urol* 163:168-171. 2000.
- NOGUCHI M., STAMEY T. A., MCNEAL J. E., YEMOTO CEM. "An analysis of 148 consecutive transition zone cancers: clinical and histological characteristics". *J Urol* 163:1751-1755. 2000.
- OBEEK C., SADEK S., LAI S. H., CIVANTOS F., RUBINOWICZ D., SOLOWAY M. "Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: anatomic site-specific pathologic analysis and impact on prognosis". *Urology* 54:682-688. 1999.
- OEFELIN M. G., SMITH N. D., GRAYHACK J. T., SCHAEFFER A. J., MCVARY K. T. "Long-term results of radical retropubic prostatectomy in men with high grade carcinoma of the prostate". *J Urol* 158(4):1460-1465. 1997.
- OESTERLING J. E., CHAN D. W., EPSTEIN J. I., KIMBALL A. W. JR., BRUZEK D. J., ROCK R. C., BRENDLER C. B., WALSH P. C. "Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy". *J Urol* 139(4):766-772. 1988.

- OESTERLING J. E., MARTIN S., BERGSTRALH E., LOWE F. C. "The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer". *JAMA* 269:57-60. 1993.
- OESTERLING J. E. "Age-specific reference ranges for serum PSA". *N Engl J Med.* 335(5):304-310. 1996.
- OHORI M., GOAD J. R., WHEELER T. M., EASTHAM J. A., THOMPSON T. C., SCARDINO P. T. "Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer?". *J Urol* 152:1843-1849. 1994.
- OKEGAWA T., NUTAHARA K., HIGASHIHARA E. "Detection of micrometastatic prostate cancer cells in the lymph nodes by reverse transcriptase polymerase chain reaction is predictive of biochemical recurrence in pathological stage T2 prostate cancer". *J Urol* 163:1183-1188. 2000.
- OLSSON C. A., DE VRIES G. M., BUTTYAN R., KATZ A. E. "Reverse transcriptase-polymerase chain reaction assays for prostate cancer". *Urol Clin North Am* 24(2):367-378. 1997.
- ORNSTEIN D. K., KANG J. "How to improve prostate biopsy detection of prostate cancer". *CURR UROL REP* 2(3):218-223. 2001.
- PALMER J., CHODAK G. "Definición del papel de la vigilancia en el tratamiento del cáncer de próstata localizado". En: *Cáncer de próstata localizado*. *Urol Clin North Am* (ed Esp) 23 (4):571-576. 1996.
- PAPSIDERO L. D., WANG M. C., VALENZUELA L. A. "A prostate antigen in sera of prostate cancer patients". *Cancer Res* 40: 2428-2431. 1980.
- PARRA R. O., ISORNA S., PEREZ M. G., CUMMINGS J. M., BOULLIER J. A. "Radical perineal prostatectomy without pelvic lymphadenectomy: selection criteria and early results". *J Urol* 155(2):612-615. 1996.
- PARTIN A. W., PIANTADOSI S., SANDA M. G., EPSTEIN J. I., MARSHALL F. F., MOHLER J. L., BRENDLER C. B., WALSH P. C., SIMONS J. W. "Selection of men at high risk for disease recurrence for experimental adjuvant therapy following radical prostatectomy". *Urology* 45(5):831-838.1995.
- PARTIN A. W., KATTAN M. W., SUBONG E. N., WALSH P. C., WOJNO K. J., OESTERLING J. E., SCARDINO P. T., PEARSON J. D. "Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update". *JAMA* 277(18): 1445-1451. 1997.
- PARTIN A. W., MANGOLD L. A., LAMM D. M., WALSH P. C., EPSTEIN J. I., PEARSON J. D. "Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium". *Urology* 58:843-848. 2001.
- PAULSON D. F. "Multimodal Therapy of prostatic cancer". *Urology* 17 (suppl.4): 53. 1981.

- PCTCG. "Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group". *Lancet* 346(8970):265-9. 1995.
- PENSON D. F., GROSSFELD G. D., LI Y-P., HENNING J. M., LUBECK D. P., CARROLL P. R. "How well does the Partin Nomogram predict pathological stage after Radical Prostatectomy in a community based population? Results of the Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor". *J Urol* 167:1653-1658. 2002.
- PERROTTI M., PANTUCK A., RABBANI F., ISRAELI R. S., WEISS R. "Review of staging modalities in clinically localized prostate cancer". *Urology* 54:208-214.1999.
- PINOVER W., HANLON A., HORWITZ E., HANKS G. "Defining the appropriate radiation dose for pretreatment PSA \leq 10 ng/ml prostate cancer". *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 47:649-654. 2000.
- PLATZ E. A., KANTOFF P. W., GIOVANNUCCI E. "Epidemiology of and factors for prostate cancer". In Klein E.A. *Management of prostate cancer*. Cap. 2:19-45. Humana Press Inc. Totowa, New Jersey. 2000.
- POLASCIK T. J., POUND C. R., DEWEESE T. L., WALSH P. C. "Comparison of radical prostatectomy and iodine-125 interstitial radiotherapy for the treatment of clinically localized prostate cancer: a 7-year biochemical (PSA) progression analysis". *Urology* 51(6):884-889. 1998.
- POLASCIK T. H., OESTERLING J. E., PARTIN A. W. "Prostate specific antigen: A decade of discovery "what we have learned and where we are going". *J Urol* 162: 293-306. 1999.
- POLLACK A., KUBAN D. A., ZAGARS G. K. "Impact of androgen deprivation therapy on survival in men treated with radiation for prostate cancer". *Urology* 60(3 Suppl 1):22-30; discussion 30-1. 2002.
- PORTER C., O'DONNELL C., CRAWFORD E. D., GAMITO E. J., ERREJON A., GENEGA E., SOTELO T., TEWARI A. "Artificial neural network model to predict biochemical failure after radical prostatectomy". *Mol Urol* 5(4):159-162. 2001.
- POTTER S. R., MILLER M. C., MANGOLD L. A., JONES K. A., EPSTEIN J. I., VELTRI R. W., PARTIN A. W. "Genetically engineered neural networks for predicting prostate cancer progression after radical prostatectomy". *Urology* 54(5):791-795. 1999.
- POUND C. H., PARTIN A. W., EPSTEIN J. I., WALSH P. C. "El antígeno prostático específico tras la prostatectomía retropúbica radical anatómica: Patrones de recidiva y de control del cáncer". *Urol Clin North Am* (ed Esp) 2: 457-470. 1997.
- PRESTI J. C. JR., SCHMIDT R. A., NARAYAN P. A., CARROLL P. R., TANAGHO E. A. "Pathophysiology of urinary incontinence after radical prostatectomy". *J Urol* 143(5):975-978. 1990.

- RAMOS C. H., CARVALHAL G., SMITH D., MAGER D., CATALONA W. "Clinical and pathological characteristics and recurrence rates of stage T1c versus T2a or T2b prostate cancer". *J Urol* 161: 1525-1529. 1999.
- RAMOS C. G., CARVALHAL G. F., SMITH D. S., MAGER D. E., CATALONA W. J. "Retrospective comparison of radical retropubic prostatectomy and 125iodine brachytherapy for localized prostate cancer". *J Urol* 161(4):1212-1215. 1999.
- RAVERY V., LIMOT O., TOBOLSKI, BOCCON-GIBOT L. A., TOUBLANC M., HERMIEU J. F., DELMAS V., BOCCON-GIBOD L. "Avances en la valoración del cáncer de próstata clínicamente localizado". *Eur. Urol* (ed. Esp) 5: 419-427.1996.
- RASSWEILER J., SENTKER L., SEEMANN O., HATZINGER M., RUMPELT H. J. "Laparoscopic radical prostatectomy with the Heilbronn technique: an analysis of the first 180 cases". *J Urol* 166(6): 2101-2108. 2001.
- RABBANI F., SULLIVAN L. D., GOLDENBERG S. L., STOTHERS L. "Neoadjuvant androgen deprivation therapy before radical prostatectomy: who is unlikely to benefit?". *Br J Urol* 79(2):221-225. 1997.
- RABBANI F., SULLIVAN L., GOLDENBERG S. L., STOTHERS L. POTTER SR, MILLER MC, MANGOLD LA, JONES KA, EPSTEIN JL, VELTRI RW, PARTIN AW. "Genetically engineered neural networks for predicting prostate cancer progression after radical prostatectomy". *Urology* 54:791-795. 1999.
- REINER W. G., WALSH P. C. "An anatomical approach to radical surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery". *J Urol* 121:198-200. 1979.
- RHODES T., GIRMAN S., JACOBSEN J., ROBERTS R. O., GUESS H. A., LIEBER M. M. "Tasas de crecimiento longitudinal de la próstata durante cinco años en hombres de 40 a 79 años de la comunidad seleccionados aleatoriamente". *J Urol* (Ed esp) 6:334-339. 1999.
- RICHARDSON T. D., OESTERLING J. E. "Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen". *Urol Clin North Am May*; 24(2):339-351. 1997.
- RIES L. A., KOSARY C. L., HANKEY B. F., MILLER B. A. *et al. SEER Cancer statistics review, 1973-1994: tables and graphs.* Bethesda MD: US. National Cancer Institute: NIH Pub. N° 97-2789. 1997.
- RIES L., EISNER M., KOSARY C. *et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1997.* Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2000.
- RIETBERGEN J. B. W., HOEDEMAEKER R. F., BOEKEN KRUGER A. E., KIRKELS W., SCHRÖDER F. "The changing pattern of prostate cancer at the time of diagnosis: Characteristics of screen detected prostate cancer in a population based screening study". *J Urol* 161:1192-1198. 1999.

- ROACH M. III, LU J., PILEPICH M., ASBELL S., MOHIUDDIN M., TERRY R., GRIGNON D. "Long-term survival after radiotherapy alone: Radiation Therapy Oncology Group Prostate Cancer Trials". *J Urol* 161: 864-868. 1999.
- ROACH M. III, LU J., PILEPICH M., ASBELL S., MOHIUDDIN M., TERRY R., GRIGNON D. "Four prognostic groups predict long-term survival from prostate cancer following radiotherapy alone on Radiation Therapy Oncology Group clinical trials". *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 47: 609-615. 2000.
- ROBERTS W. W., BERGSTRALH E. J., BLUTE M. L., SLEZACK J. M., CARDUCCI M., HAN M., EPSTEIN J. I., EISENBERGER M. A., WALSH P. C., PARTIN A. W. "Contemporary identification of patients at high risk of early prostate cancer recurrence after radical retropubic prostatectomy". *Urology* 57:1033-1037. 2001.
- ROBINSON M. R., SMITH P. H., RICHARDS B., NEWLING D. W., PAUW M., SYLVESTER R. "The final analysis of the EORTC Genito-Urinary Group phase III clinical trial (Protocol 30805) comparing orchidectomy, orchidectomy plus cyproterone acetate and low dose stilboestrol in the management of metastatic carcinoma of the prostate". *Eur Urol* 28:273-283. 1995.
- RODRÍGUEZ VELA L., GONZALVO IBARRA A., BONO ARINO A., BENEJAM GUAL J., CUESTA, PRESEDO J. M., RIOJA SANZ L. A. "Erectile dysfunction after radical prostatectomy. Etiopathology and treatment". *Actas Urol Esp* 21(9):909-921. 1997.
- ROSS P. L., SCARDINO P. T., KATTAN M. W. "A catalog of prostate cancer nomograms". *J Urol* 165(5):1562-1568. 2001.
- ROSSER C. J., CHICHAKLI R., LEVY L. B., KUBAN D. A., SMITH L. G., PISTERS LL. "Biochemical disease-free survival in men younger than 60 years with prostate cancer treated with external beam radiation". *J Urol* 168(2):536-541. 2002.
- RUCKLE H. C., KLEE G. G., OESTERLING J. E. "Prostate-specific antigen: concepts for staging prostate cancer and monitoring response to therapy". *Mayo Clin Proc* 69(1):69-79. 1994.
- RUIZ-DEYA G., DAVIS R., SRIVASTAV S. K., M. WISE A. THOMAS R. "Outpatient radical prostatectomy: impact of standard perineal approach on patient outcome". *J Urol* 166(2):581-586. 2001.
- SALOMON L., LEVREL O., DE LA TAILLE A., ANASTASIADIS A., SAINT F., ZAKI S., VORDOS D., CICCIO A., OLSSON L., HOZNEK A., CHOPIN D., ABBOU C. "Radical prostatectomy by the retropubic, perineal and laparoscopic approach: 12 years of experience in one center". *Eur Urol* 42(2):104-111. 2002.
- SAKR W. A., WHEELER T. M., BLUTE M., BODO M., CALLE-RODRIGUEZ R., HENSON D. E., MOSTOFI SEIFFERT J., WOJNO K., ZINCKE H. "Staging and reporting of prostate cancer-sampling of the radical prostatectomy specimen". *Cancer* 78(2):366-368. 1996.

- SAKR W. A., GRIGNON D. J. PROSTATE. "Practice parameters, pathologic staging, and handling radical prostatectomy specimens". *Urol Clin North Am* 26(3):453-463. 1999.
- SAKR W. A., PARTIN A. W. "Histological markers of risk and the role of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia". *Urology* 57(Supl 4): 115-120. 2001.
- SANZ G., ROBLES J. E., GIMENEZ M., AROCENA J., SANCHEZ D., RODRIGUEZ-RUBIO F., ROSELL D., RICHTER J. A., BERLIAN J. M. "Positron emission tomography with 18fluorine-labelled deoxiglucosa: utility in localized and advanced prostate cancer". *BJU Int* 84(9):1028-1031. 1999.
- SAROSDY M. F. "Which is the optimal antiandrogen for use in combined androgen blockade of advanced prostate cancer? The transition from a first- to second-generation antiandrogen". *Anticancer Drugs* 10(9):791-796. 1999.
- SASSINE A. M., SCHULMAN C. "Uso clínico del antígeno prostático específico en el estadiaje de pacientes con carcinoma de próstata". *Eur Urol* 2:93-96. 1994.
- SATAVA R. M., JONES S. B. "Cirugía laparoscópica: Transición al futuro". *Urol Clin North Am* (Ed Esp) vol: 1:99-111. 1998.
- SCARDINO P. T. "Early detection of prostate cancer". *Urol Clin North Am* 16(4):635-655.1989.
- SCIARRA D., DI CHIRO C., DI SILVERIO F. "Intermittent androgen deprivation (IAD) in patients with biochemical failure after radical retropubic prostatectomy (RRP) for clinically localized prostate cancer". *World J Urol* 18:392-400. 2000.
- SCOLIERI M. J., ALTMAN A., RESNICK. "Neoadjuvant hormonal ablative therapy before radical prostatectomy: a review. Is it indicated?". *J Urol* 164:1465-1472. 2000.
- SCHIEDLER J., HRICAK H., VIGNERON D. B., YU K. K., SOKOLOV D. L., HUANG L. R., ZALOUDEK C. J., NELSON S. J., CARROLL P. R., KURHANEWICZ J. "Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging-clinicopathologic study". *Radiology* 213(2):473-480. 1999.
- SHELLHAMMER P. F., LYNCH D. F. "Are monotherapy options reasonable for T3 prostate cancer?". *Semin Urol Oncol* 15(4):207-214. 1997.
- SCHMID, H. P., MIHATSCH, M. J., HERING, F. AND RUTISHAUSER, G. "Impact of minimal lymph node metastasis on long-term prognosis after radical prostatectomy". *Eur. Urol.* 31:11-16. 1997.
- SCHRÖDER F. H. "Tratamiento endocrino del cáncer de próstata: Avances recientes y futuro. Parte 1: bloqueo androgénico máximo, tratamiento endocrino precoz versus tratamiento endocrino tardío y efectos indeseables". *BJU International* 83:65-76. 1999.

- SCHUESSLER W. W., VANCAILLIE T. G., REICH H., GRIFFITH D. P. "Transperitoneal endosurgical lymphadenectomy in patients with localized prostate cancer". *J Urol* 145(5):988-991. 1991.
- SHACKLEY D. "Un siglo de cirugía prostática". *BJU International* (Ed esp) 83:776-782. 1999.
- SHARKEY J., CANTOR A., SOLC Z., HUFF W., CHOVNICK S. D., BEHAR R. J., PEREZ R., OTHEGUY J., RABINOWITZ R. "Brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer". *Curr Urol Rep* 3(3):250-257. 2002.
- SHEKARRIZ B., UPADHYAY J., WORD D. P. "Intraoperative, perioperative, and long-term complications of radical prostatectomy". *Urol Clin North Am* 28(3): 639-653. 2001.
- SHELDON C. A., WILLIAMS R. D., FRALEY E. E. "Incidental carcinoma of the prostate: A review of the literature and critical reappraisal of classification". *J Urol* 124:626-631. 1980.
- SHELFO S. W., SOLOWAY M. "Management of locoregionally advanced (stage T3) prostate cancer". En: *Prostatic diseases*. Cap. 39: 488-495. Ed: Lepor H. W.B. Saunder Company, Philadelphia. 2000.
- SHI R., BERKEL H. J., YU H. "Insulin-like growth factor-I and prostate cancer: a meta-analysis". *Br J Cancer* 85(7):991-996. 2001.
- SHINOHARA K., WOLF J. S. JR., NARAYAN P., CARROLL P. R. "Comparison of prostate specific antigen with prostate specific antigen density for 3 clinical applications". *J Urol* 152(1):120-123. 1994.
- SOKOLL L. J., CHAN D. W. "Prostate-specific antigen. Its discovery and biochemical characteristics". *Urol Clin North Am* 24(2):253-259.1997.
- SMALL E., RESSE D. "An update on prostate cancer research". *Curr Opin Oncol* 12: 265-272. 2000.
- SMITH R. A., VON ESCHENBACH A. C., WENDER R. (for the ACS Prostate Cancer Advisory Committee) *et al.* "American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer: Update of Early Detection Guidelines for Prostate, Colorectal, and Endometrial Cancers AND Update 2001: Testing for Early Lung Cancer Detection". *CA Cancer J Clin* 51: 38-75. 2001.
- SMITT C., MEHTA V. K. "Is diagnostic review of radiotherapy planning CT Scans important in the conformal therapy era?". *AJR* 177:521-524. 2001.
- SOBIN L. H., WITTEKIND C. H. *International Union Against Cancer. Classification of malignant tumours*. Wiley-Liss. 1997.
- SOFER M., HAMILTON-NELSON K. L., SCHLESSELMAN J. J., SOLOWAY M. S. "Risk of Positive Margins and Biochemical Recurrence in Relation to Nerve-Sparing Radical Prostatectomy". *Journal of Clinical Oncology* 20:1853-1858. 2002.

- SOFER M., HAMILTON-NELSON K. L., CIVANTOS F., SOLOWAY M. S. "Positive surgical margins after radical retropubic prostatectomy: The influence of site and number on progression". *J Urol* 167: 2453-2456. 2002.
- SOLOWAY M. S., PAREEK K., SHARIFI R., WAJSMAN Z., MCLEOD D., WOOD D. P. JR., PURAS-BAEZ A., "The Lupron depot neoadjuvant prostate cancer study group. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2b-Nx-Mo prostate cancer: 5-year results". *J Urol* 167:112-116. 2002.
- SOLSONA E. "Perspectivas de tratamiento en los márgenes positivos". En: *Cancer de próstata: el futuro de hoy*. Pag: 91-108. Ed: H. Villavicencio, L. Resel. Editorial: IDEPSA. Madrid. 1996.
- SOLSONA E., IBORRA I., RÍCOS V., MONRÓS J., DUMONT R., CASANOVA J. "Actitudes terapéuticas en pacientes con estadio clínico localmente avanzado". *Urol Integr Invest* 3:275-281. 1998.
- STAMEY T. A., YANG N., HAY A. R., MCNEAL J. E., FREIHA Fs., REDWINE E. "Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate". *N Engl J Med* 317(15):909-916. 1987.
- STAMEY T. A., MCNEAL J. E. "Adenocarcinoma de próstata". En: *Campbell Urología*. Sexta ed. Tomo 2. Cap 29:1155-1219. Ed: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Darracott Vaughan (h) E. Editorial Médica Panamericana S.A. Buenos Aires. 1994.
- STAMEY T. A., DONALDSON A. N., YEMOTO C. E., MCNEAL J. E., SOZEN S., GILL H. "Histological and clinical findings in 896 consecutive prostates treated only with radical retropubic prostatectomy: epidemiologic significance of annual changes". *J Urol* 160:2412-2417. 1998.
- STAMEY T. A., YEMOTO C. M., MCNEAL J. E., SIGAL B. M., JOHNSTONE I. M. "Prostate cancer is highly predictable: A prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens". *J Urol* 163:1151-1160. 2000.
- STANFORD J. L., STEPHENSON R. A., COYLE L. M., CERHAN J., CORREA R., ELEY J. W., GILLILAND F., HANKEY B., KOLONEL L. N., KOSARY C., ROSS R., SEVERSON R., WEST D. Prostate Cancer Trends 1973-1995, SEER Program, National Cancer Institute. Bethesda, MD, NIH Pub. N°. 99-4543. 1999.
- STANFORD J. L., FENG Z., HAMILTON A. S., GILLILAND F. D., STEPHENSON R. A., ELEY J. W., ALBERTSEN P. C., HARLAN L. C., POTOSKY A. L. "Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study". *JAMA* 283: 354-360. 2000.
- STEELE S., RICHIE J. P. "Interpretación y prevención de los márgenes positivos en el cáncer de próstata". *AUA Update* (ed. Esp). Lección 21:11-21. 2001.

- STEINBERG G. D., BALES G. T., BRENDLER C. H. "An analysis of watchful waiting for clinically localized prostate cancer". *J Urol* 159:1431-1436. 1998.
- STEINER M. S. "Continence-preserving anatomic radical retropubic prostatectomy". *Urology* 55:427-435. 2000.
- STENMAN U. H., LEINONEN J., ALFTHAN H., RANNIKKO S., TUHKANEN K., ALFTHAN O. "A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer". *Cancer Res* 51(1):222-226. 1991.
- STONE N. N., STOCK R. G. "Complications following permanent prostate brachytherapy". *Eur Urol* 41(4):427-433. 2002.
- SULLIVAN L. D., WEIR M. J., KINAHAN J. F., TAYLOR D. L. "A comparison of the relative merits of radical perineal and radical retropubic prostatectomy". *BJU International* 85: 95-100. 2000.
- TAKAHASHI H., OUCHI T. "The ultrasonic diagnosis in the field of urology". *Proc Jpn Soc Ultrasonic Med.* 3:7. 1963.
- TALCOTT J. A., CLARK J. A., STARK P. C., MITCHELL S. P. "Long-term treatment related complications of brachytherapy for early prostate cancer: a survey of patients previously treated". *J Urol* 166(2):494-499. 2001.
- TEFILLI M. V., GHEILER E., TIGUERT R., BANERJEE M., SAKR W., GRIGNON D. J., PONTES E., WOOD D. P. Jr. "Prognostic indicators in patients with seminal vesicle involvement following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer". *J Urol* 160 (3):802-806. 1998.
- 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". *J Urol* 157(1): 207-8. 1997.
- THOMAS S. A., BROWN I. L., HOLLINS G. W., HOCKEN A., KIRK D., KING R. J., LEAKE R. E. "Detection and distribution of heat shock proteins 27 and 90 in human benign and malignant prostatic tissue". *Br J Urol* 77(3):367-372. 1996.
- THORNBURY J. R., ORNSTEIN D. K., CHOYKE P. L., LANGLOTZ C. P., WEINREB J. C. "Prostate cancer: whats is the future role for imaging?". *AJR* 176:17-22. 2001.
- TIGUERT R., GHEILER E., GRIGNON D. J., LITTRUP P. J., SAKR W., PONTES J. E., WOOD D. P. "Patients with abnormal ultrasound of the prostate but normal digital rectal examination should be classified as having clinical stage T2 tumors". *J Urol* 163(5):1486-1490. 2000.
- UKIMURA O., TRONCOSO R., RAMÍREZ E. I., BABALAN R. J. "Prostate cancer staging: correlation between ultrasound determined tumor contact length and pathologically confirmed extraprostatic extension". *J Urol* 159:1251-1259. 1998.

- UTZ D. C., FARROW G. M. "Pathologic differentiation and prognosis of prostatic carcinoma". *JAMA* 209(11):1701-1703.1969.
- UZZO R. G., WEI J. T., WALDBAUM R. S., PERLMUTTER A. P., BYRNE J. C., VUGHAN E. D. Jr. "The influence of prostate size on cancer detection". *Urology* 46:831-836. 1995.
- VAN DEN OUDEN D., HOP W. C., KRANSE R., SCHRÖDER F. H. "Tumour control according to pathological variables in patients treated by radical prostatectomy for clinically localized carcinoma of the prostate". *Br J Urol* 79(2):203-211. 1997.
- VAN DEN OUDEN D., HOP W. C. J., SCHRÖDER F. H. "Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy". *J Urol* 160(4): 1392-1397. 1998.
- VAN DEN OUDEN D., SCHRÖDER F. H. "Management of locally advanced prostate cancer". *World J Urol* 18:194-203. 2000.
- VAN POPPEL H., GOETHUYS H., CALLEWAERT H., VANUYTSEL L., VAN DE VOORDE W., BAERT L. "Radical prostatectomy can provide a cure well-selected clinical stage T3 prostate cancer". *Eur Urol* 38:372-379. 2000.
- VALICENTI R., LU J., PILEPICH M., ASBELL S., GRIGNON D. "Survival advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localised prostate cancer treated on the Radiation Therapy Oncology Group Trials". *J Clin Oncol* 14: 2740-2746. 2000.
- VASHI A. R., WOJNO K. J., HENRICKS W., ENGLAND B. A., VESSELLA R. L., LANGE P. H., WRIGHT G. L. JR., SCHELLHAMMER P. F., WEIGAND R. A., OLSON R. M., DOWELL B. L., BORDEN K. K., OESTERLING J. E. "Determination of the "reflex range" and appropriate cutpoints for percent free prostate-specific antigen in 413 men referred for prostatic evaluation using the AxSYM system". *Urology* 49:19-27. 1997.
- VENEZIANO S., PAVLICA P., QUERZE R., NANI G., LALANN M. G., VECCHI F. "Correlation between prostate specific antigen and prostate volume, evaluated by transrectal ultrasonography: Usefulness in the diagnosis of prostate cancer". *Eur Urol* 18:112- 116. 1990.
- VIJAYAKUMAR S., CHEN G. T. "Implementation of three dimensional conformal radiation therapy: prospects, opportunities, and challenges". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33(5):979-983.1995.
- VIJAYAKUMAR S., WEICHELSELAUM R. R., VAIDA F., DALE W., HELLMAN S. "Prostate specific antigen levels in African Americans with insurance status as an indicator of socioeconomic status". *Cancer J Sci Amer* 2:225. 1996.
- VILLAVICENCIO MARRICH, H., MILLÁN RODRIGUEZ, F., CHÉCHILE TONIOLO, G. *et al.* "Factores pronósticos y tablas predictivas del cáncer de próstata no localizado

- que excluirían la realización de la prostatectomía radical”. *Actas Urol Esp*, 22: 581. 1998.
- WAHLE S., REZNICEK M., FALLON B., PLATZ C., WILLIAMS R. “Incidence of surgical margin involvement in various forms of radical prostatectomy”. *Urology* 36(1):23-26. 1990.
- WALSH P. C., DONKER P. J. “Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention”. *J Urol* 128: 492-497. 1982.
- WALSH P. C. “Early age at diagnosis in families providing evidence of linkage to the hereditary prostate cancer locus (HPC1) on chromosome 1”. *J Urol* 160(1):265-266. 1998.
- WALSH P. C. “Radical prostatectomy for localized prostate cancer provides durable cancer control with excellent quality of life: a structured debate”. *J Urol* 163:1802-1807. 2000.
- WALLNER K., ROY J., HARRISON L. “Tumor control and morbidity following transperineal iodine 125 implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma”. *J Clin Oncol* 14(2):449-453. 1996.
- WANG M. C., VALENZUELA L. A., MURPHY G. P. “Purification of human prostate specific antigen”. *Invest Urol* 17:159-163. 1979.
- WATANABE H., KAIHO H., TANAKA M., TERESAWA Y. “Diagnostic application of ultrasonography of the prostate”. *Invest Urol* 8:548- 559. 1971.
- WEBER J. P., WALSH P. C., PETERS C. A., SPIVAK J. L. “Effect of reversible androgen deprivation on hemoglobin and serum immunoreactive erythropoietin in men”. *Am J Hematol* 36:190-194. 1991.
- WELDON V. E., TAVEL F. R. “Potency sparing radical perineal prostatectomy: anatomy, surgical technique and initial results”. *J Urol* 140:559-562. 1988.
- WELDON V. E., TAVEL F. R., NEUWIRTH H., COHEN R. “Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy”. *J Urol* 153:1565-1569. 1995.
- WELDON V. E. “Radical perineal prostatectomy”. En: Crawford ED, Das SE. (eds) *Current Genitourinary cancer*. Segunda edición. Cap: 19:258-287. Editorial Williams and Wilkins. Baltimore. 1997.
- WELDON V. E., TAVEL F. R., NEUWIRTH H. “Continence, potency and morbidity after radical perineal prostatectomy”. *J Urol* 158:1470-1475. 1997.
- WHITMORE W. F. Jr. “Retropubic implantation of I125 in the treatment of prostatic cancer”. *Prog Clin Biol Res* 6:223-233. 1976.
- WHITMORE W. F. “Historia natural del carcinoma prostático de estadio bajo e impacto de la detección temprana”. *Urol Clin North Am* (ed esp) 17(4):1-9. 1992.

- WIEDER J., SOLOWAY M. "Incidence, etiology, location, preservation and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer". *J Urol* 160:299-315. 1998.
- WILT T. J., BRAWER M. K. "The Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT)". *Oncology* (Huntingt) 11(8):1133-1139. 1997.
- WOLFF J. M., TUNN U. W. "Intermittent androgen blockade in prostate cancer: rationale and clinical experience". *Eur Urol* 38:365-371. 2000.
- WYMENGA L. F., BOOMSMA J. H., GROENIER K., PIERS D. A., MENSINK. "Routine bone scans in patients with prostate cancer related to serum prostate-specific antigen and alkaline phosphatase". *BJU International* 88:226-230. 2001.
- YOKOMIZO A., MAI M., BOSTWICK D. G., TINDALL D. J., QIAN J., CHENG L., JENKINS R. B., SMITH D. I., LIU W. "Mutation and expression analysis of the p73 gene in prostate cancer". *Prostate* 39(2):94-100. 1999.
- YOUNG H. H. "The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate". *Bull Johns Hopkins Hosp* 16: 315. 1905.
- YOUNG R. H., SRIGLEY J. R., AMIN M. B., ULBRIGHT T. M., CUBILLAS A. L. Atlas of tumor pathology. Third series. Fascicle 28. Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, male urethra, and penis. Armed Forces institute of pathology. Washington, D.C. 2000.
- ZELEFSKY M. J., FUKS Z., HUNT M., YAMADA Y., MARION C., LING C. C., AMOLS H., VENKATRAMAN E. S., LEIBEL S. A. "High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53(5):1111-6. 2002.
- ZIETMAN A. L., SHIPLEY W. U., WILLETT C. G. "Residual disease after radical surgery or radiation therapy for prostate cancer. Clinical significance and therapeutic implications". *Cancer* 71(3 Suppl):959-969. 1993.
- ZIETMAN A. L., COEN J. J., SHIPLEY W. U., WILLETT C. G., EFIRD J. T. "Radical radiation therapy in the management of prostatic adenocarcinoma: The initial prostate-specific antigen value as a predictor of treatment outcome". *J Urol* 151:640-645. 1994.
- ZIETMAN A. L., COEN J. J., DALLOW K. C. "The treatment of prostate cancer by conventional radiation therapy: An analysis of long-term outcome". *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 32:287-292. 1995.
- ZIMMERN P. E., LEACH G. E., ROSKAMP D. "A prospective evaluation of potency following nerve sparing radical prostatectomy". *J Urol* 151: 488. 1994.
- ZIPPE C. D., KEDIA A. W. "Locally invasive prostate cancer: An evolving concept of advanced disease". In: *Management of prostate cancer*. Cap. 2:19-45. Ed: Klein E.A. Humana Press Inc. Totowa, New Jersey. 2000.

ZUDAIRE BERGERA J., MARTÍN-MARQUINA ASPIUNZA A., SÁNCHEZ ZALABARDO D.
et al. “Prostatectomía radical en adenocarcinoma de próstata. Factores clínicos
influyentes en el estadio patológico. Modelo diagnóstico”. *Actas Urol Esp* 23:
694, 1999.

Abreviaturas

AAH	Hiperplasia adenomatosa atípica
AAN	Redes neurales artificiales
ACS	American Cancer Society
ASTRO	American Society of Therapeutic Radiation Oncology
BAC	Bloqueo androgénico completo
BH	Bloqueo hormonal
BHID	Bloqueo hormonal intermitente diferido
BPH	Hiperplasia benigna de próstata
CaP	Cáncer de próstata
CT	Tomografía axial computarizada
DPSA	Densidad antígeno prostático específico
EEP	Extensión extraprostática
FAP	Fosfatasa ácida prostática
GI	Gastrointestinal
GU	Genitourinario
IGF-1	Insulin-like growth factor1
LLP	Linfadenectomía laparoscópica
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PIN	Neoplasia intraepitelial prostática
PLCO	Próstata, pulmón, colorectal y ovario
PRP	Prostatectomía radical perineal
PRR	Prostatectomía radical retropúbica
PSA	Antígeno prostático específico
PSMA	Anfígeno prostático específico de membrana
PSLPB	Probabilidad de supervivencia libre de progresión bioquímica

RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RMN	Resonancia magnética nuclear
TAC	Tomografía axial computarizada
TI	Transcriptasa inversa
TR	Tacto rectal
VACURG	Veterans Administration Cooperative Urological Research Group
VPSA	Velocidad antígeno prostático específico





La investigación presentada en este libro nace desde la inquietud de querer aportar algo más en el conocimiento y la curación del cáncer de próstata. En una serie de 200 pacientes, sometidos a una prostatetomía radical por cáncer de próstata clínicamente localizado y localmente avanzado, se analizan los métodos de estadiaje clínico utilizados, la indicación y la efectividad de la prostatectomía radical en un grupo determinado de pacientes con cáncer de próstata, estadio T3a y pT3a, se compara el abordaje quirúrgico retropúbico y perineal y se evalúa el bloqueo hormonal intermitente diferido (BHID) como tratamiento de primera línea en los pacientes con progresión bioquímica.



SERVICIO DE PUBLICACIONES
UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN, DESARROLLO E INNOVACIÓN