

TESIS DOCTORAL

Factores pronósticos en el cáncer de próstata localizado sometido a prostatectomía radical exclusiva: desde la clínica a la genética

Casandra Hernández Hernández

Las Palmas de Gran Canaria

2019



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA

Anexo I

**D. JUAN FRANCISCO LORO FERRER,
COORDINADOR DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
INVESTIGACIÓN APLICADA A LAS CIENCIAS SANITARIAS, DE
LA ESCUELA DE DOCTORADO DE LA UNIVERSIDAD DE LAS
PALMAS DE GRAN CANARIA,**

INFORMA,

Que la Comisión Académica del programa de doctorado **Autoriza** la lectura de la tesis doctoral titulada **Factores pronósticos en el cáncer de próstata localizado sometido a prostatectomía radical exclusiva: desde la clínica a la genética** realizada por **Dña. Casandra Hernández Hernández**, dirigida por los doctores **Marta Lloret Saez-Bravo** y **Pedro Carlos Lara Jiménez**.

Y para que así conste, y a efectos de lo previsto en el Artº 11 del Reglamento de Estudios de Doctorado (BOULPGC 7/10/2016) de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, firmo la presente en Las Palmas de Gran Canaria, a 16 de octubre de 2019.

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
ESCUELA DE DOCTORADO
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLÍNICAS

Programa de doctorado en Investigación aplicada a las Ciencias Sanitarias

POR LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA, UNIVERSIDAD DE LEÓN Y
UNIVERSIDADE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO (PORTUGAL)

Título de la Tesis

Factores pronósticos en el cáncer de próstata localizado sometido a prostatectomía radical exclusiva: desde la clínica a la genética.

Tesis Doctoral presentada por D^a Casandra Hernández Hernández

Dirigida por el Dr/a. D^a. Marta LLoret Saez-Bravo

Codirigida por el Dr/a. D. Pedro Carlos Lara Jiménez

La Directora,

El Codirector,

La Doctoranda,

Las Palmas de Gran Canaria, a 27 de Septiembre de 2019



TESIS DOCTORAL

**Factores pronósticos en el cáncer
de próstata localizado sometido a
prostatectomía radical exclusiva:
desde la clínica a la genética**

Casandra Hernández Hernández
Las Palmas de Gran Canaria
2019

Agradecimientos

Gracias al Dr. Pedro Lara, gracias porque sin ti este proyecto no hubiera cobrado vida. Gracias a la Dra. Marta Lloret, porque con su paciencia y dedicación me ha ayudado a esculpir cada uno de los rincones de este trabajo.

Gracias. Gracias mamá, por ser mi compañera del viaje de la vida, siempre ahí. Gracias papá, gracias a los dos por el sacrificio que han hecho para que yo, esté donde estoy. Gracias hermanita, por ser mi confesora eterna.

Gracias. Gracias Jonay, por los días buenos, por los días malos y por los días peores, siempre ahí para reír y llorar cuando lo necesito, sin tu cariño y apoyo de forma constante esto no hubiera sido posible. Gracias Nauzet, contigo he aprendido a ser mejor persona y me has permitido conocer el amor incondicional. Esto es por ti, y por los que vendrán.

Gracias. Gracias a los de siempre, los de toda la vida, mi familia, por la energía y compañía que nos aporta el gallinero y porque eso nunca cambie.

Gracias. Gracias a mis amigas, Sandra, por cada momento desde aquel verano de los 16. Patri y Laura, dos personas reseñables durante esta etapa de mi vida, y las futuras.

Gracias. Gracias a mis Supernenas, Miriam y Sandra, por ayudarme a avanzar por este camino lleno de baches y piedras. Gracias a mis niñas de la 4bi, porque cada día trabajado cerca de ese apoyo y esas sonrisas mereció la pena.

Gracias. Gracias a todos aquellos que me hicieron el traspíe, una, dos, tres, veinte veces, porque gracias a eso, me han hecho más fuerte.

Gracias, cómo no, a mí. Porque esta sonrisa perdure, sin que nada ni nadie, la pueda volver a borrar.

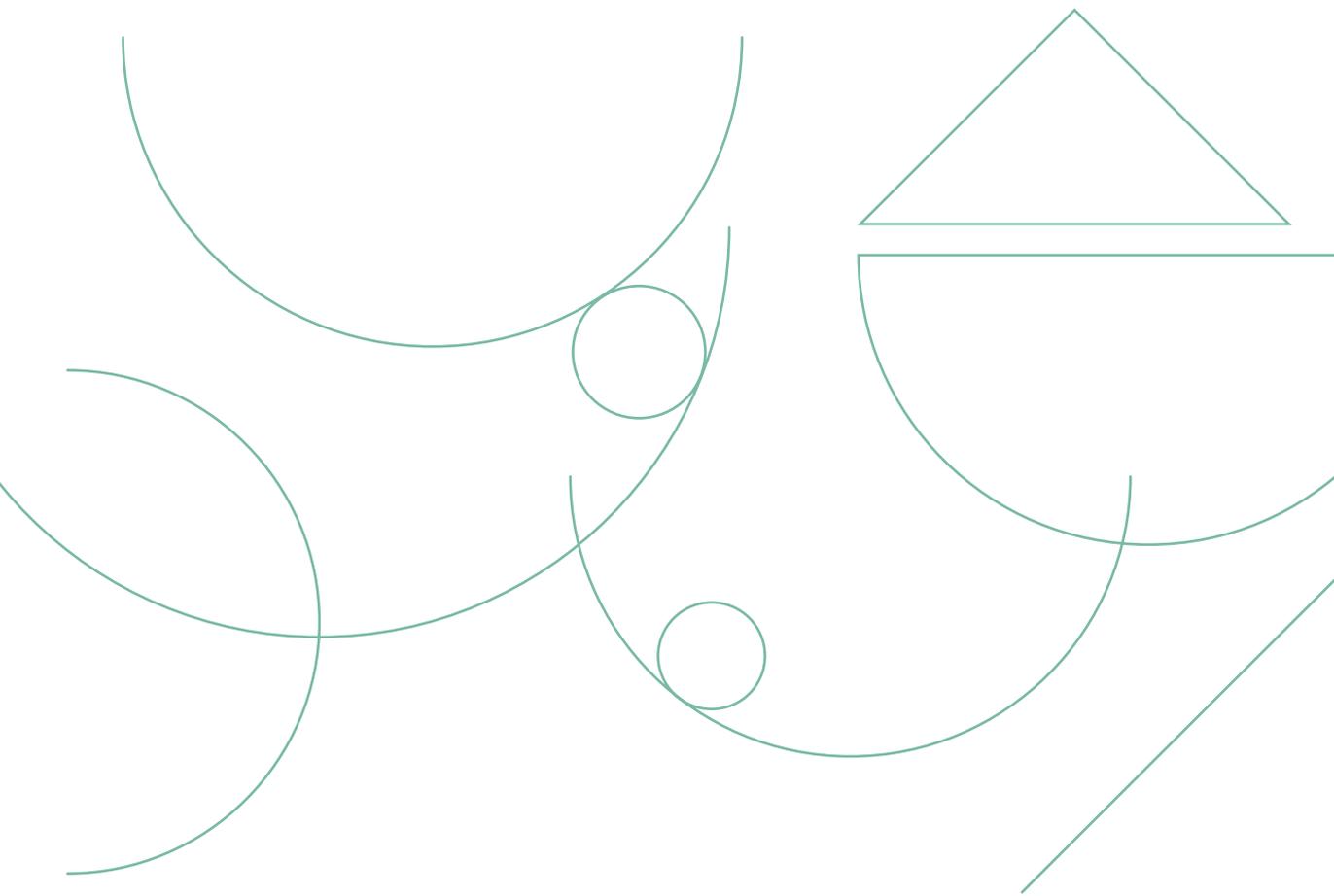
Índice:

Capítulo I. Introducción	15
1. La próstata: definición	17
2. Anatomía prostática	19
3. Epidemiología del cáncer de próstata	21
3.1. Incidencia y prevalencia	21
3.2. Factores de riesgo	21
3.2.1. Edad	21
3.2.2. Raza	21
3.2.3. Historia familiar	22
3.2.4. Otros factores de riesgo	22
4. Historia natural del cáncer de próstata	24
5. Diagnóstico clínico	26
5.1. Antígeno prostático específico (PSA).....	27
5.2. Tacto rectal	29
5.3. Ecografía transrectal	29
6. Diagnóstico patológico	31
7. Grupos pronósticos clásicos	34
8. Tratamiento quirúrgico en el cáncer de próstata localizado	40
9. Fallo bioquímico tras prostatectomía radical	42
9.1. Concepto de fallo bioquímico	42
9.2. Factores pronósticos de fallo bioquímico tras prostatectomía radical. Impacto en la recaída clínica y la supervivencia	43
9.2.1. Factores pronósticos de fallo bioquímico	43
9.2.1.1. Grado de Gleason	43

9.2.1.2. Márgenes quirúrgicos	43
9.2.1.3. Extensión extraprostática	44
9.2.1.4. Invasión de vesículas seminales	44
9.2.1.5. Estatus ganglionar	45
9.2.1.6. Invasión perineural	46
9.2.2. Factores pronósticos no convencionales en cáncer de próstata ..	51
9.2.2.1. Marcadores de respuesta inflamatoria sistémica	51
9.2.2.2. Gen de supresión tumoral: p53	62
9.2.2.3. Factor de proliferación celular: Ki-67	66
9.2.2.4. Major Vault Protein	69
10. Tratamiento tras la prostatectomía radical	73
10.1. Tratamiento adyuvante	73
10.2. Tratamiento del fallo bioquímico	74
Capítulo II. Hipótesis y objetivos	79
Capítulo III. Cáncer de próstata tratado mediante prostatectomía radical: factores pronósticos clásicos y resultados oncológicos	83
Capítulo IV. La invasión perineural como factor pronóstico en cáncer de próstata localizado y su relación con factores pronósticos clásicos y con el control oncológico	131
Capítulo V. Marcadores séricos de inflamación (Ratio Neutrófilo-Linfocito y Ratio Plaquetas-Linfocito) como factor pronóstico en cáncer de próstata localizado y su relación con factores pronósticos clásicos y con el control oncológico	155
Capítulo VI. Papel del marcador de proliferación celular (Ki-67), gen reparador del ADN (MVP) y gen de supresión tumoral (p53) en pacientes con cáncer de próstata de riesgo clínico bajo e intermedio, y su relación con factores pronósticos clásicos y con el control oncológico	175
Capítulo VII. Conclusiones	199
Bibliografía	203
Publicación asociada	227

Capítulo I

Introducción



1. La próstata: definición

La próstata, cuyo nombre tiene su origen en el griego antiguo *"prostátēs"* (que literalmente significa: "que está al lado", "protector", "guardián" es una glándula exocrina que forma parte del aparato reproductor masculino. Su función principal es la producción de parte del líquido seminal, al que aportará diferentes enzimas y elementos como zinc (con propiedades bactericidas) y magnesio (lo que aporta el color blanquecino del semen).

En la glándula prostática normal, el epitelio está constituido por dos tipos celulares diferentes, las células epiteliales y las células del estroma¹.

Dentro de las células epiteliales distinguimos:

- Las células basales, pluripotenciales y relativamente indiferenciadas, que se consideran precursoras del resto de células epiteliales.
- Las células secretoras, cilíndricas o cúbicas que producen el antígeno prostático específico (PSA) y la fosfatasa ácida.
- Las células neuroendocrinas productoras de serotonina.

Entre las células del estroma, se encuentran:

- Células musculares lisas
- Fibroblastos
- Células endoteliales

Los andrógenos son necesarios para el desarrollo normal de la próstata ya que regulan la proliferación de las células prostáticas andrógeno dependientes (células secretoras) y las células andrógeno-sensibles (parte de la población de células basales). Hay una población de células basales que expresa bajos niveles de receptor androgénico por lo que su supervivencia es independiente de los andrógenos². Esto explica que en los pacientes sometidos a bloqueo androgénico se desencadene la muerte celular programada en las células glandulares pero puedan persistir parte de la población de células basales.

El andrógeno principal en el varón es la testosterona, cuyo origen depende en un 95% de las células de Leydig (células testiculares) y una aportación de un 5% por parte de la glándula suprarrenal donde se secretan dos precursores de testosterona: la androstendiona y la dehidroepiandrostendiona³.

La mayoría de la testosterona, salvo el 2% de testosterona libre, es transportada en el torrente circulatorio para su distribución tisular asociada a dos proteínas plasmáticas, la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHGB), y con menor afinidad, la albúmina. La testosterona se convertirá mediante la enzima 5 alfa-reductasa en dihidrotestosterona (DHT), principalmente en la próstata, los testículos y las glándulas suprarrenales. La DHT, con una potencia androgénica alrededor de 5 veces mayor que la testosterona, se une al receptor de andrógeno (RA) induciendo la activación o supresión de genes diana en la célula prostática que producen la respuesta biológica, como la producción de PSA, proliferación o supervivencia celular³.

2. Anatomía prostática

La glándula prostática está ubicada entre el cuello vesical y la musculatura del suelo pélvico, constituyendo el diafragma urogenital. Se ubica geográficamente retropúbica y anterior al recto.

La próstata es compleja desde el punto de vista anatómico. El primer esquema prostático fue descrito por Gil Vernet en 1953. Posteriormente McNeal hizo diferentes modificaciones⁴⁻⁷, siendo la última, el modelo de división zonal prostática más ampliamente extendido y que constituye actualmente el punto de referencia para la descripción zonal prostática. Este esquema, considera la uretra como punto de referencia para la descripción topográfica zonal de la próstata. Si atendemos a la división de la uretra según sus relaciones con las estructuras periféricas, la dividimos en 5 segmentos: uretra prostática, membranosa, bulbar, peneana y glandular. La uretra prostática se inicia en el cuello vesical, desciende verticalmente en el espesor prostático y se extiende hasta el *veru montanum* (protusión de la pared posterior de la cresta uretral donde desembocan los conductos eyaculadores).

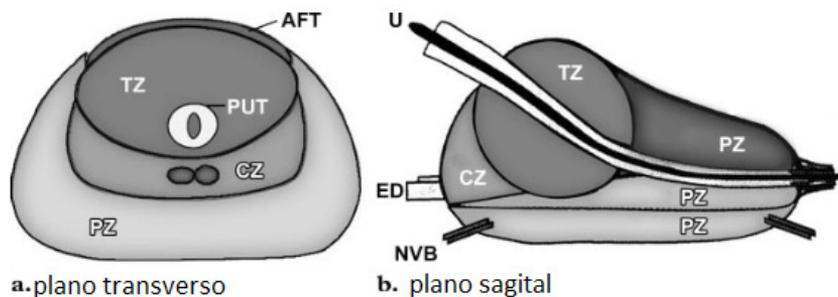
El esquema de McNeal modificado⁷ realiza una subdivisión de la próstata en 3 zonas: zona de transición, central y periférica. En la zona de transición es

donde se desarrolla la hiperplasia benigna de próstata y en la zona periférica es donde asientan hasta el 80% de los tumores de próstata (Tabla 1, Fig. 1).

Tabla 1. Distribución zonal prostática.

Zona	% volumen prostático	% neoplasias prostáticas
Periférica	70	80
Central	20 - 25	5
Tejido fibromuscular anterior	5	-
Transición	5 - 10	10-20

Figura 1. Distribución zonal prostática. Imagen obtenida de Choi y cols.⁸



AFT: tejido fibromuscular anterior, CZ: zona central, ED: conducto eyaculador, NVB: bandeletas neurovasculares, PUT: tejido periuretral, PZ zona periférica, U: uretra, TZ: zona de transición.

La vascularización de la próstata va a depender de la arteria iliaca interna mediante sus ramas vesical inferior, pudenda interna y rectal media (hemorroidal). El retorno venoso desemboca en el plexo periprostático, que se encuentra interconectado con la vena dorsal profunda del pene y con las venas iliacas internas. En cuanto a la inervación, recibe tanto señales simpáticas que nacen del plexo hipogástrico, señales parasimpáticas procedentes de los nervios esplácnicos (S2 - S4) e inervación autonómica a través del nervio pudendo.

3. Epidemiología del cáncer de próstata

3.1. Incidencia y prevalencia

En el mundo occidental el cáncer de próstata es la neoplasia no cutánea más frecuente en el varón y la segunda causa de muerte relacionada con cáncer. El cáncer de próstata supuso aproximadamente un 19% de los cánceres diagnosticados en Estados Unidos en 2018 y se estima que fallecieron 29,430 pacientes por dicho motivo en 2018⁹. Según datos de GLOBOCAN 2018, en España la incidencia estimada de cáncer de próstata en 2020 será de 33.271 nuevos casos¹⁰.

3.2. Factores de riesgo

3.2.1. Edad: el riesgo de padecer cáncer de próstata aumenta con la edad, presentando una mayor incidencia a partir de la década de los 60, siendo una patología muy poco frecuente en varones menores de 40 años. Según datos de autopsias, entre el 30 y el 40% de los varones mayores de 50 años presentaban patología neoplásica prostática, aumentando al 70% en los varones mayores de 70 años¹¹.

3.2.2. Raza: la raza negra presenta una mayor incidencia de cáncer de próstata, y de mayor agresividad¹², mientras que los asiáticos han tenido históricamente las tasas de incidencia más bajas, situación que está

cambiando. Japón y Corea actualmente presentan una incidencia similar a los países occidentales y lo achacan a los cambios en el estilo de vida¹³.

3.2.3. Historia familiar: Numerosos estudios han demostrado la predisposición familiar del cáncer de próstata¹⁴⁻¹⁶. Se objetivó un incremento del riesgo relativo de padecer cáncer de próstata de 2,17 (IC 95% 1,90 – 2,49) en pacientes con padre afecto. Este riesgo ascendía al 5,08 (IC 95 % 3,31 – 7,79) en el caso de presentar más de dos parientes de primer grado con cáncer de próstata¹⁴.

3.2.4. Otros factores de riesgo:

3.2.4.1. Hormonas: la próstata es un órgano hormono-dependiente. Las hormonas masculinas (principalmente la testosterona y sus metabolitos) influyen en la proliferación celular prostática, por lo que estas van a desempeñar un papel clave, tanto en el desarrollo como en la evolución del cáncer de próstata¹⁷. Aunque la exposición a andrógenos parece ser una requisito para el posterior desarrollo de cáncer de próstata, se desconoce tanto el tiempo, como la magnitud de la exposición necesaria para desencadenar la carcinogénesis. Además, se estima que una menor exposición del varón a la testosterona es un factor protector para el desarrollo de cáncer de próstata, como se ha demostrado en las próstatas atróficas analizadas de varones castrados hormonalmente¹⁸.

3.2.4.2. Dieta: es un factor clásico de riesgo para el cáncer que ha sido estudiado en múltiples localizaciones tumorales como el colon, la mama, etc. En el cáncer de próstata, un estudio demostró un aumento en la incidencia de este cáncer en los varones asiáticos que habían emigrado a Estados Unidos frente a los varones asiáticos que no habían emigrado,

por lo que proponen la dieta y otros factores ambientales como causantes de ese incremento de incidencia¹⁹.

3.2.4.3. Tabaco: hay controversia sobre la influencia del tabaco en el cáncer de próstata. Existen estudios que demuestran una peor supervivencia y mayor tasa de recaída bioquímica en los fumadores y que la mortalidad de los exfumadores de más de 10 años de evolución se equipara con la de los no fumadores²⁰. Otros estudios no muestran ninguna relación²¹.

4. Historia natural del Cáncer de próstata

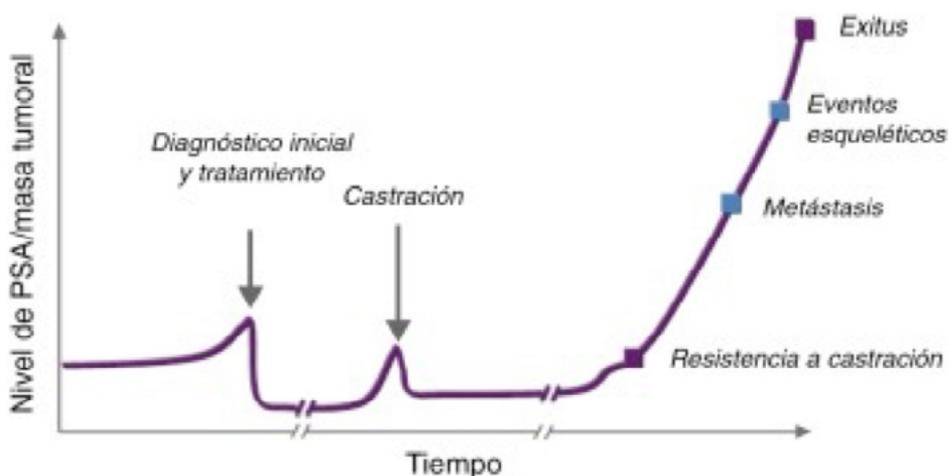
En contraste con la evolución de la mayoría de los tumores, el crecimiento de muchos cánceres de próstata es lento en el tiempo. Debido al uso del PSA, la media de edad al diagnóstico ha ido disminuyendo con el tiempo. Además, se ha visto que los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata, cada vez tienen menos riesgo de morir por esta enfermedad, siendo la tasa de supervivencia a 5 años en pacientes con cáncer de próstata de manera global del 98,6% según los datos de SEER de 2007 a 2013.

Aproximadamente el 90% de los pacientes se diagnostican con enfermedad clínicamente localizada. Entre los sometidos a prostatectomía radical aproximadamente un 30% presentarán recurrencia bioquímica, y entre estos, un 20-30% progresará a enfermedad clínica (Fig.2). Pound y cols.²² definieron la historia natural de la progresión de la enfermedad tras la recurrencia bioquímica después de la prostatectomía radical. La mediana de tiempo para la detección de metástasis después de la primera elevación del PSA fue de 8 años, y tras el inicio de la enfermedad metastásica, la mediana del tiempo hasta la muerte fue de 5 años.

La diseminación del cáncer de próstata a distancia se produce por vía linfática o bien por vía hematogéna principalmente a los huesos. Dicha diseminación

sistémica afecta fundamentalmente al esqueleto axial. Sin embargo, se trata de una población de pacientes muy heterogénea y por ello se han sugerido varios factores pronósticos de supervivencia, incluido el número y la ubicación de las metástasis óseas, la presencia de metástasis viscerales, el grado ISUP, el estado funcional y la fosfatasa alcalina inicial de PSA aunque no todos se encuentran validados²³.

Figura 2. Historia natural del cáncer de próstata localizado. Gráfico extraído de: Cáncer de próstata de Morote y cols.²⁴



Localizado	Diseminado
Asintomático	Sintomático
Sensible a castración	Resistente a castración
Hormonosensible	Hormonorresistente

5. Diagnóstico clínico

Desde la puesta en marcha de la determinación oportunista del antígeno prostático específico (PSA), lo más frecuente es que el diagnóstico del cáncer de próstata se realice en estadios localizados, siendo característica la ausencia de manifestaciones clínicas. La presencia de sintomatología sospechosa sugiere que se trata de un estadio avanzado de la enfermedad. Dicha sintomatología puede darse a nivel local (urinaria), como por ejemplo la obstrucción uretral con dificultad para el adecuado vaciado vesical, a nivel renal como insuficiencia renal secundaria a la hiperpresión vesical consecuente a esa obstrucción uretral o a una obstrucción ureteral, pero también puede aparecer hemospermia o una disminución del volumen de eyaculado. En el caso de enfermedad diseminada, la manifestación más frecuente es el dolor óseo, asociado a las metástasis concomitantes, las fracturas patológicas y la anemia.

De forma clásica, entre las herramientas clínicas iniciales disponibles para el diagnóstico del cáncer de próstata están el PSA y el tacto rectal. Se completa el estudio con ecografía transrectal. Se debe confirmar el diagnóstico mediante una biopsia prostática, ya sea transrectal o perineal. A continuación se describen cada uno de estos puntos.

5.1. Antígeno prostático específico (PSA)

En 1980 Papsidero midió el PSA cuantitativamente en sangre por primera vez, y fue Stamey en 1987, quien publicó el trabajo inicial sobre el uso clínico del PSA como marcador de cáncer de próstata^{25,26}. Actualmente se sabe que el PSA es una proteína de la familia de las calicreínas, que se sintetiza en el epitelio ductal y los acinos prostáticos. Tras segregarse el PSA a la luz de los ductos prostáticos, pasa a formar parte del plasma seminal donde produce una licuefacción del coágulo seminal. A su vez, alcanza el suero, tras su difusión desde las células lumbinales a través de la membrana basal epitelial y del estroma prostático²⁷. El PSA es un marcador sérico órgano-específico, pero no cáncer-específico: aumentos de PSA pueden implicar patología prostática tanto benigna como maligna, así como, también se puede apreciar patología maligna sin elevación de PSA. Los valores de PSA entre 0–4 ng/ml se consideran de baja incidencia de patología tumoral, pero no la excluyen como podemos ver en la tabla 2²³. El empleo de umbrales más elevados de PSA, conllevaría un mayor riesgo de no detectar cánceres de próstata, mientras que el uso de umbrales más bajos, incrementaría el porcentaje de biopsias de próstata innecesarias.

Tabla 2. Riesgo de padecer cáncer de próstata con valores de PSA inferiores a 4 ng/ml²³.

PSA (ng/ml)	Riesgo de Cáncer de próstata (%)
0.0-0.5	6.6
0.6-1.0	10.1
1.1-2.0	17.0
2.1-3.0	23.9
3.1-4.0	26.9

La presencia de PSA por encima de 4 ng/ml es el punto de corte más utilizado para decidir realizar una biopsia transrectal de próstata. Ante las fluctuaciones séricas del nivel de PSA, y la posible elevación de las cifras por otras patologías

como una infección del tracto urinario inferior, tacto rectal o cualquier manipulación de la vía urinaria, es conveniente no actuar solo con una única determinación de PSA sino que debe confirmarse los niveles con una segunda determinación. Si se utiliza como punto de corte el valor de PSA superior a 4 ng/ml, la biopsia prostática tiene un valor predictivo positivo aproximadamente del 30% en varones mayores de 50 años y un valor predictivo negativo en torno al 88% en varones mayores de 70 años²⁸.

Se han definido parámetros relacionados con el PSA que pueden ayudar a decidir la actitud a seguir, como la velocidad de PSA (VPSA), la densidad de PSA (DPSA) y el cociente de PSA (CPSA).

La velocidad de PSA (VPSA) hace referencia a la rapidez con la que el PSA aumenta en el tiempo y se determina mediante el incremento anual del PSA sérico. Carter y cols.²⁹ en 2006 publicaron que una VPSA mayor de 0,35 ng/ml por año de 10 a 15 años previo al diagnóstico, multiplicaba por 5 el riesgo de padecer cáncer de próstata potencialmente fatal más de una década después del diagnóstico. Sin embargo, Vickers y cols.³⁰ en un metanálisis publicado en 2009, no encontraban asociación entre la determinación de la VPSA antes de someterse a tratamiento y la posterior evolución del cáncer de próstata. No hay estudios que demuestren que la VPSA sea más útil que el propio PSA como herramienta diagnóstica de cáncer de próstata, por lo que las guías actuales, no recomiendan el uso de este parámetro, como parte del diagnóstico.

La DPSA se calcula mediante la división del PSA sérico entre el volumen prostático. Benson y cols.³¹ en 1992 evaluaron la capacidad de la DPSA para distinguir entre hiperplasia benigna de próstata (HBP) y cáncer de próstata, comparando el valor de DPSA de pacientes de cáncer de próstata y pacientes de hiperplasia benigna de próstata. Observaron que los pacientes con valores

de DPSA superiores a 0,12, presentaban mayor incidencia de cáncer de próstata frente a pacientes con densidades inferiores. Un año después, Seaman y cols.³² proponen la indicación de una biopsia de próstata en los varones con niveles de PSA entre 4 y 10 ng/ml y tacto rectal normal que presenten una DPSA $\geq 0,15$.

El CPSA se calcula mediante la relación de PSA libre / total. Se trata de la herramienta más utilizada para diferenciar entre hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata. Ayuda a estratificar el riesgo de cáncer de próstata en varones con cifras de PSA total entre 4-10 ng/ml y tacto rectal no sospechoso de malignidad. Según las Guías Europeas de Urología, en los pacientes con estas características sometidos a biopsia, se detecta cáncer de próstata en el 56% de aquellos con un CPSA <0.10 ng/ml frente a solo el 8% de los que presentaron CPSA > 0.25 ng/ml³³.

5.2. Tacto rectal

El tacto rectal (TR) fue la primera exploración disponible para valorar la próstata previo a la aparición de marcadores específicos y de las técnicas de imagen modernas. El tacto rectal es dependiente de la experiencia de cada médico, pero se trata de una exploración económica, sencilla y de utilidad en el diagnóstico de cáncer de próstata. La localización más frecuente del cáncer de próstata es en la zona periférica, como se ha comentado previamente, lo que permite detectar al tacto nódulos sospechosos de malignidad sobre la superficie prostática (perceptibles a partir de ≥ 2 ml). Ante la presencia de un tacto rectal sospechoso es mandatorio realizar una biopsia de próstata. Un tacto rectal sospechoso se relaciona además con un incremento del riesgo de presentar un grado histológico más desfavorable³⁴.

5.3. Ecografía transrectal

Tal y como se ha descrito, el hallazgo de un tacto rectal anómalo y/o una elevación

del PSA por encima del rango de la normalidad establecido, son las indicaciones para realizar una ecografía transrectal y biopsia prostática ecodirigida.

Lee y cols.³⁵ en 1986 identificaron el hallazgo de una lesión hipoecoica en la zona periférica de la próstata como el patrón ecográfico más frecuente en el cáncer de próstata. Sin embargo, actualmente se sabe que casi la mitad de los cánceres de próstata son isoecoicos, y por tanto, no objetivables en la ecografía. Además, no todas las lesiones hipoecoicas corresponderán con lesiones malignas, ya que la patología benigna más frecuentemente observada en la ecografía transrectal son los quistes simples prostáticos que son hipoecoicos. Además, las prostatitis, los infartos prostáticos, o el crecimiento prostático benigno también pueden tener apariencia de lesiones hipoecoicas. De manera muy poco frecuente, aproximadamente el 1 – 2 %, el cáncer de próstata puede aparecer como un nódulo hiperecogénico. Por tanto, la ecografía aunque muy útil per sé, no es una herramienta suficiente para realizar un adecuado estadiaje clínico en todos los pacientes. Surge entonces la necesidad de explorar otras técnicas de imagen que ayuden en el diagnóstico del cáncer de próstata. La resonancia magnética nuclear multiparamétrica (RMNmp) es una técnica desarrollada en los últimos años y es considerada una prueba sensible (95%) y específica (86%) para la evaluación del cáncer de próstata, incluida la detección, la estadificación, la localización, la medición de la agresividad, así como para la detección de progresión y/o recurrencia tras un tratamiento definitivo^{36,37}. El Sistema de Información y Reporte de Imágenes de Próstata (por sus siglas en inglés: PIRADS) es un método de clasificación que asigna a las lesiones una puntuación de 1 a 5, lo que refleja el nivel de sospecha de malignidad de menor a mayor. Las Guías Clínicas Europeas recomiendan el uso de RMNmp en hombres con una biopsia negativa previa y sospecha de cáncer de próstata²³. Probablemente esta recomendación se extienda a la biopsia primaria con los resultados de futuros estudios de coste-efectividad.

6. Diagnóstico patológico

El análisis histológico de la biopsia continúa siendo fundamental para realizar el diagnóstico de cáncer de próstata. La obtención de las muestras de biopsia se realiza utilizando una aguja con un calibre de 18G, con la adecuada profilaxis antibiótica y preparación rectal mediante enemas si el abordaje es transrectal.

Para la realización de las biopsias de próstata, el abordaje transrectal es el más utilizado por los urólogos, aunque está cada vez más en auge el abordaje perineal. Inicialmente se realizaban las biopsias de próstata por sextantes, obteniéndose solo seis cilindros. En una revisión sistemática realizada por Eichler y cols.³⁸ en 2006, se objetivó que aumentar cilindros al antiguo esquema de sextantes presentaba un mayor rendimiento, aunque, más de 12 cilindros no aportaba ningún beneficio adicional significativo. Según las Guías Cínicas Europeas de Urología de 2019 lo estandarizado para la realización de la primera biopsia transrectal de próstata es la obtención de 8 cilindros en próstatas de 30 – 40 ml, y entre 10 y 12 cilindros para próstatas mayores. La toma de muestras debe realizarse en la zona periférica desde el ápex hasta la base prostática, ya que es donde asientan el 70% de los cánceres de próstata. La obtención de cilindros de la zona de transición no está indicada en la biopsia inicial. Se deberían biopsiar como cilindros añadidos aquellas zonas sospechosas de malignidad, que se objetiven en el momento de realización de la ecografía.

El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma acinar (>95%). Otros tipos histológicos son el carcinoma neuroendocrino, el carcinoma mucinoso o el carcinoma de células en anillo de sello. En el adenocarcinoma de próstata es fundamental, además, determinar el grado histológico. El sistema de gradación histológica más utilizado durante las últimas décadas es el sistema de Gleason, que va a tener en cuenta una combinación de hallazgos arquitectónicos (forma y distribución de las glándulas) y citológicos, pudiendo encontrar alteraciones nucleares (nucleolo prominente, aumento del tamaño del núcleo, hiper cromasia, figuras de mitosis, apoptosis), alteraciones citoplasmáticas (citoplasma anfófilo o abundante) o del contenido intraluminal (cristaloides, secreciones eosinófilas y material mucinoso basófilo).

El grado de Gleason clasifica la anaplasia y desestructuración de las células en 5 grados (de 1 a 5 de mejor a peor diferenciado), y tras la clasificación celular se obtendrá el grado combinado de Gleason mediante la suma de las dos poblaciones celulares más prevalentes de la muestra. De esta manera se obtienen dos valores que suponen el Gleason primario o más frecuente y el Gleason secundario. Se realiza la suma de ambos especificando el orden, por ejemplo grado de Gleason 7 (3+4). Esta será la clasificación que utilizaremos a lo largo de nuestro trabajo, a pesar de que en 2014 la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) establece una nueva clasificación, con la intención de generar un sistema de clasificación más simple, que refleje con mayor precisión la biología del cáncer de próstata, así como, para una mejor comprensión por parte del paciente de la gravedad de su patología. De esta manera resultará más sencillo para el paciente comprender que su cáncer de próstata es de bajo riesgo si hablamos de grupo ISUP 1 frente a un grado de Gleason 6. La clasificación ISUP se basa en 5 grupos pronósticos, cuya correlación con los grupos de Gleason clásicos se muestra en la Tabla 3³⁹. Esta clasificación fue aprobada por la OMS en 2016.

Tabla 3. Correlación entre la clasificación clásica de Gleason y la nueva clasificación propuesta por la ISUP 2014.

Gleason	ISUP
6 (3+3)	Grupo 1
7 (3+4)	Grupo 2
7 (4+3)	Grupo 3
8 (4+4)	Grupo 4
9 (4+5), 9 (5+4), 10 (5+5)	Grupo 5

7. Grupos pronósticos clásicos

Cuando se diagnostica un cáncer, la evaluación de diferentes factores es básica para la adecuada elección del tratamiento. En el cáncer de próstata se han desarrollado diferentes clasificaciones que permiten adecuar el tratamiento en función del riesgo de recaída local, ganglionar y/o sistémica. Se comentan a continuación los más relevantes.

La Clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) se basa en el tacto rectal y los hallazgos de la ecografía transrectal definiendo diferentes estadios según el TNM, que se relacionan con la supervivencia. Si evaluamos la supervivencia a 5 años, esta varía desde el 96% en el estadio 1 frente al 69% en estadio 4⁴⁰.

El estadio clínico (T), los niveles de PSA pre-tratamiento y el grado de Gleason de la biopsia de próstata se relacionan estrechamente con el riesgo de extensión extracapsular, la afectación de las vesículas seminales y la afectación ganglionar pélvica⁴¹, por lo que se han ido incorporando progresivamente a los grupos pronósticos clínicos de cáncer de próstata. Entre los múltiples sistemas de estadificación del riesgo y predicción pronóstica que los incluyen, podemos destacar la clásica clasificación de D'Amico^{42,43}, publicada inicialmente en 1998 con modificaciones posteriores hasta la clasificación actual (Tabla 4) descrita en las Guías Clínicas Europeas. Esta clasificación divide los pacientes con cáncer de próstata en tres grupos de riesgo clínico en función del riesgo de recurrencia bioquímica tras prostatectomía radical.

Tabla 4. Clasificación en grupos de riesgo clínico de D'Amico modificada.

Grupo de Riesgo	PSA (ng/ml)	Estadio clínico T	Grado de Gleason	% Recurrencia a 10 años (IC 95%) ⁴⁴
Bajo riesgo	< 10	cT1 - cT2a	< 7	83% (77-89)
Riesgo intermedio	10 - 20	cT2b	7	46% (37-55)
Alto riesgo	> 20	≥ cT2c	> 7	29% (17-41)

Otros sistemas de clasificación conocidos son los propuestos por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁴⁵ (Fig. 3) que añade otros parámetros para identificar grupos de riesgo como la carga tumoral y la densidad de PSA, o el CAPRA Score de la Universidad de San Francisco-California⁴⁶ (Tabla 5), que añade la carga tumoral y la edad del paciente.

Figura 3. Estratificación de los grupos de riesgo según la guía clínica del Cáncer de próstata de la NCCN versión 1.2018.



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 1.2018

Prostate Cancer

RISK STRATIFICATION AND STAGING WORKUP				
Risk group	Clinical/pathologic features	Imaging	Molecular testing of tumor	Germline testing
Very low	<ul style="list-style-type: none"> • T1c AND • Gleason score ≤6/grade group 1 AND • PSA <10 ng/mL AND • Fewer than 3 prostate biopsy fragments/cores positive, ≤50% cancer in each fragment/core AND • PSA density <0.15 ng/mL² 	Not indicated	Not indicated	Consider if strong family history
Low	<ul style="list-style-type: none"> • T1-T2a AND • Gleason score ≤6/grade group 1 AND • PSA <10 ng/mL 	Not indicated	Consider if life expectancy ≥10y	Consider if strong family history
Favorable intermediate	<ul style="list-style-type: none"> • T2b-T2c OR • Gleason score 3+4=7/grade group 2 OR • PSA 10-20 ng/mL AND • Percentage of positive biopsy cores <50% 	<ul style="list-style-type: none"> • Bone imaging : not recommended for staging • Pelvic ± abdominal imaging: recommended if nomogram predicts >10% probability of pelvic lymph node involvement 	Consider if life expectancy ≥10y	Consider if strong family history
Unfavorable intermediate	<ul style="list-style-type: none"> • T2b-T2c OR • Gleason score 3+4=7/grade group 2 or Gleason score 4+3=7/grade group 3 OR • PSA 10-20 ng/mL 	<ul style="list-style-type: none"> • Bone imaging : recommended if T2 and PSA >10 ng/mL • Pelvic ± abdominal imaging: recommended if nomogram predicts >10% probability of pelvic lymph node involvement 	Not routinely recommended	Consider if strong family history
High	<ul style="list-style-type: none"> • T3a OR • Gleason score 8/grade group 4 or Gleason score 4+5=9/grade group 5 OR • PSA >20 ng/mL 	<ul style="list-style-type: none"> • Bone imaging : recommended • Pelvic ± abdominal imaging: recommended if nomogram predicts >10% probability of pelvic lymph node involvement 	Not routinely recommended	Consider
Very high	<ul style="list-style-type: none"> • T3b-T4 OR • Primary Gleason pattern 5 OR • >4 cores with Gleason score 8-10/ grade group 4 or 5 	<ul style="list-style-type: none"> • Bone imaging : recommended • Pelvic ± abdominal imaging: recommended if nomogram predicts >10% probability of pelvic lymph node involvement 	Not routinely recommended	Consider
Regional	Any T, N1, M0	Already performed	<ul style="list-style-type: none"> • Consider tumor testing for homologous recombination gene mutations and for microsatellite instability (MSI) or mismatch repair deficiency (dMMR) 	Consider
Metastatic	Any T, Any N, M1	Already performed	<ul style="list-style-type: none"> • Consider tumor testing for homologous recombination gene mutations and for MSI or dMMR 	Consider

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Tabla 5. Estratificación en Grupos de Riesgo según CAPRA score validada⁴⁶.

Variable	Nivel del Paciente	Puntos
Edad al diagnóstico	<50	0
	≥50	1
PSA al diagnóstico (ng/ml)	≤6	0
	6,1 - 10	1
	10,1 - 20	2
	20,1 - 30	3
	>30	4
Grado de Gleason de la biopsia	No patrón 4 ó 5	0
	Patrón secundario 4 ó 5	1
	Patrón primario 4 ó 5	2
Estadio clínico	T1 o T2	0
	T3	1
% cilindros positivos	<34%	0
	>34%	1

La clasificación D'Amico modificada, NCCN y CAPRA score buscan agrupar a los pacientes con un riesgo similar de recurrencia tras recibir tratamiento. A pesar de sus limitaciones, se encuentran ampliamente validadas en la literatura y nos proporcionan una mejor base científica para indicar un tratamiento u otro a nuestros pacientes con respecto a la utilización exclusiva del estadio clínico^{43,50}. En este estudio nos basaremos en la clasificación D'Amico modificada²³ ya que se trata de la más frecuentemente utilizada y por la que se rigen las Guías Europeas de Urología.

Otro instrumento de evaluación del riesgo de recurrencia bioquímica, en este caso tras la cirugía, es el CAPRA-S score, descrito por Cooperberg y cols.⁴⁷ en 2011, diseñado inicialmente para el cálculo del riesgo de recurrencia bioquímica a 5 años y validado externamente por estudios multiinstitucionales. Además es útil para evaluar el tiempo libre de desarrollo de metástasis y para la mortalidad cáncer específica^{48,49}. CAPRA-S score va a tener en cuenta el PSA inicial y

variables de estudio en la pieza de prostatectomía radical como el estadio patológico, el grado de Gleason, la presencia de márgenes quirúrgicos y la afectación ganglionar, con una puntuación que va desde el 0 hasta el 12. Se agrupa a los pacientes según el número de criterios que posean, formando los grupos de bajo riesgo (puntuación entre 0 y 2), riesgo intermedio (puntuación entre 3 y 6) y alto riesgo (puntuación entre 6 y 10). Estos presentan una supervivencia libre de recurrencia bioquímica a 5 años de aproximadamente 90%, 65% y 20% según los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente.

Nomogramas

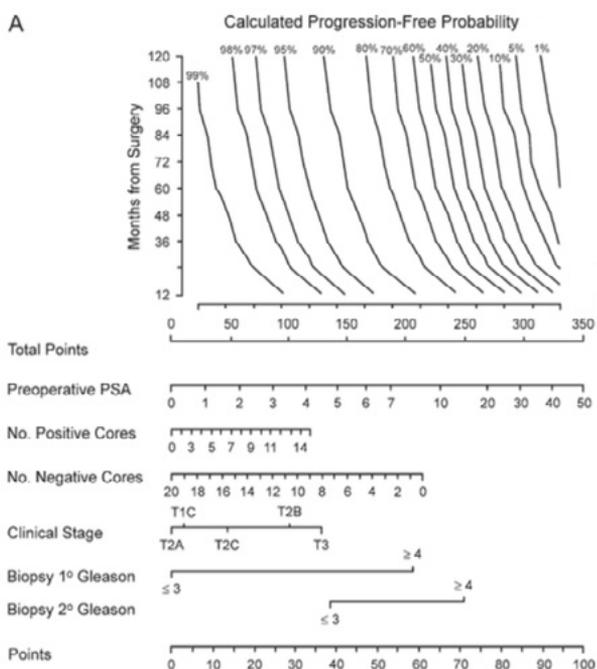
Los nomogramas son modelos calculados mediante una fórmula matemática, que ofrecen un porcentaje de probabilidad de que ocurra un evento según las características individuales de cada paciente. En cáncer de próstata se utilizan para predecir la probabilidad de recurrencia o progresión tras recibir un tratamiento con intención curativa. En cualquier modelo de nomograma, cuanto más relevante clínicamente sea la información que se use para su cálculo, más preciso será el resultado.

Los nomogramas de Kattan, propuestos por Michael Kattan y Peter Scardino y publicados entre los años 2000 y 2008, son un conjunto de herramientas de predicción basados en información procedente de grandes bases de datos de múltiples centros, y son posiblemente los más conocidos y utilizados en el cáncer de próstata. Estos nomogramas combinan diferentes factores pronósticos para predecir distintos resultados, como pueden ser la probabilidad de recaída tras prostatectomía radical^{51,52}, o tras braquiterapia⁵³, los resultados bioquímicos tras radioterapia externa^{54,55}, la probabilidad de éxito de la radioterapia de rescate tras fallo del tratamiento quirúrgico en pacientes sometidos a prostatectomía radical⁵⁶, así como la probabilidad de muerte cáncer específica a los 10 años si se decide no tratar y diferir el tratamiento curativo⁵⁷.

El nomograma de Kattan presenta un predominio de pacientes con PSA ≤ 10 ng/ml (70,1%) y un grado de Gleason de la biopsia ≤ 6 (68,3%). En cuanto al estadio clínico los nomogramas de Kattan que presentan un predominio del estadio clínico T2 (70,6 %) y solo un 15,1% de cT1⁵⁸.

En la Figura 4 se puede observar como combinación de factores pronósticos en las distintas escalas visuales del nomograma permiten determinar una puntuación que corresponde con la probabilidad del tiempo libre de progresión tras prostatectomía radical. Por ejemplo, un paciente cuyas características al diagnóstico son estadio clínico T1c, un PSA de 7, con 5 cilindros positivos para malignidad con un grado de Gleason 6 (3+3) y 7 cilindros negativos, un estadio clínico T1c obtiene una puntuación de 145. Calculado en la gráfica nos estima una probabilidad del 90% de estar libre de recurrencia bioquímica a los 10 años si este paciente se somete a una prostatectomía radical.

Figura 4. Nomograma de Riesgo de Kattan para el cálculo del riesgo de recaída bioquímica tras la prostatectomía radical⁵¹.



De igual manera, ninguno de estos modelos tiene una precisión del 100% en sus predicciones y solo algunos son capaces de predecir el desarrollo de metástasis y la mortalidad cáncer-específica^{57,59-61}.

Se está investigando el desarrollo de nuevos modelos pronósticos que tengan en cuenta otras patologías⁶², dado que si prestamos atención a las comorbilidades asociadas a estos pacientes, en el caso del cáncer de próstata localizado, muchos de los que desarrollen recaída bioquímica, no llegarán a desarrollar recaída clínica local o a distancia y fallecerán por otras causas. En estas situaciones, la detección de recurrencia bioquímica no será relevante clínicamente, por lo que estos modelos ayudarían a evitar sobretamientos.

Lo que recomiendan los expertos es la utilización de los grupos de riesgo como primera aproximación a la selección del tratamiento más adecuado para cada paciente, y el uso de los nomogramas que nos ayude a aportar información adicional de manera individualizada.

8. Tratamiento quirúrgico en el cáncer de próstata localizado

La prostatectomía radical fue el primer tratamiento utilizado en el cáncer de próstata (CaP), realizándose por Billroth en la década de 1860⁶³. Esta técnica ofrece la posibilidad de una estadificación más precisa del tumor mediante el estudio histológico de la pieza quirúrgica. La Guía Europea de Urología de 2019²³ realiza varias recomendaciones sobre la indicación de prostatectomía radical:

- En CaP de riesgo bajo e intermedio y expectativa de vida >10 años.
- En CaP de alto riesgo y expectativa de vida >10 años en el seno de tratamiento multimodal.
- En CaP localmente avanzado (cT3b-T4-N0 o T-N1) y expectativa de vida >10 años en pacientes seleccionados.

El abordaje quirúrgico para la prostatectomía radical (PR) puede ser múltiple. El abordaje perineal fue ampliamente utilizado durante el siglo XX⁶³. A partir de los años 80, con la intención de una mejor preservación nerviosa durante la intervención quirúrgica, la prostatectomía radical retropúbica ganó una amplia aceptación. Posteriormente, en 1997⁶⁴, la prostatectomía radical laparoscópica se introdujo como una cirugía mínimamente invasiva la cual ofrecía de una

recuperación más precoz, menor pérdida sanguínea intraoperatoria y menor dolor postoperatorio. Recientemente, con la aparición del robot Da Vinci se ha popularizado la prostatectomía radical robótica, llevándose a cabo la primera en el año 2000 por el Dr. J. Binder. La cirugía robótica ofrece al cirujano una mayor facilidad técnica durante el procedimiento. Los resultados oncológicos a largo plazo son similares a la PR estandar si la técnica es realizada por manos experimentadas⁶⁵.

Las complicaciones perioperatorias más frecuentes de la PR son el sangrado, precisando transfusión sanguínea aproximadamente el 1% de los pacientes, la fístula urinaria a través de la anastomosis vésico-uretral (3%) y la enfermedad tromboembólica (0,5% a 1,6%). La infección de la herida quirúrgica puede presentarse entre el 1% y 5% de los pacientes²³.

Las complicaciones tardías más frecuentes son la esclerosis del cuello vesical (0.5%-10%), la incontinencia urinaria (1%-20%)²³ y la disfunción eréctil (6%-80%)⁶⁶. La incontinencia urinaria tras la cirugía, suele manifestarse como incontinencia de esfuerzo, generada entre otras causas por deficiencia del esfínter intrínseco. La función eréctil va a depender de tres factores principales para su recuperación tras la cirugía: la edad del paciente, la función eréctil preoperatoria, así como, la posibilidad o no de preservación de los haces neurovasculares durante la prostatectomía radical. Por estos motivos, su incidencia es tan variable, con una relación directamente proporcional a la edad^{65,67,68}.

9. Fallo bioquímico tras prostatectomía radical

Los pacientes sometidos a un tratamiento quirúrgico radical deberán tener niveles de PSA plasmáticos prácticamente indetectables, salvo que tras la intervención persista tejido prostático residual en el margen quirúrgico. Estos niveles indetectables, se conseguirán entre 4 y 8 semanas tras la cirugía⁶⁹. Por este motivo la primera determinación suele solicitarse entre los 3 y 6 meses tras la cirugía.

9.1. Concepto de fallo bioquímico

Consideraremos fallo bioquímico tras cirugía aquella situación que hace necesario un tratamiento de rescate o una observación más cercana durante el seguimiento. Dentro de esta categoría incluiremos de 2 grandes grupos:

1. Pacientes que tras la PR presentaron persistencia de la enfermedad, definida como un PSA tras la cirugía superior a 0,1 ng/ml⁷⁰.
2. Pacientes con un PSA tras la cirugía indetectable pero que durante el seguimiento presentan una recaída bioquímica. La definición de recaída bioquímica tras prostatectomía radical más aceptada actualmente es la elevación del PSA sérico en dos determinaciones consecutivas por encima de 0,2 ng/ml y en aumento⁶⁹.

9.2. Factores pronósticos de fallo bioquímico tras prostatectomía radical. Impacto en la recaída clínica y la supervivencia

9.2.1. Factores Pronósticos de Fallo Bioquímico. A continuación se describen los factores pronósticos de fallo bioquímico más estudiados, conocidos como factores pronósticos clásicos.

9.2.1.1. Grado de Gleason: El grado histológico es uno de los predictores más potentes del comportamiento biológico del cáncer de próstata de manera independiente de otros factores pronósticos, incluyendo su potencial invasor y metastásico. Antonarakis y cols.⁷¹ (2011) encontraron que el tiempo libre de metástasis tras recurrencia bioquímica en pacientes con Gleason 8-10 es significativamente menor que en pacientes con Gleason 7 y Gleason 4-6 (mediana de 4 años, 11 años y > 15 años, respectivamente).

Debido al importante papel pronóstico a largo plazo, se ha estudiado la concordancia entre el grado de Gleason de la biopsia y de la prostatectomía radical. Se han descrito tasas de infragradación en la biopsia frente a la prostatectomía radical del 42% al 48%, y de sobregradación entre el 15% y el 17%.⁷² La baja concordancia entre ambos estudios, ha hecho que algunos patólogos propongan que las muestras de biopsia y de las piezas de prostatectomía radical sean analizadas por patólogos específicos en patología urológica para obtener una gradación de Gleason más precisa y concordante⁷³.

9.2.1.2. Márgenes quirúrgicos: Los márgenes quirúrgicos se consideran positivos cuando las células neoplásicas se encuentran en contacto con la superficie de la pieza de prostatectomía, es decir, la tinta china alcanza la superficie. Hay una elevada variabilidad entre las series publicadas con respecto a la proporción de márgenes quirúrgicos positivos, oscilando entre

el 11 y el 48%, correspondiendo los valores más bajos a las cohortes más recientes⁷⁴. La presencia de márgenes quirúrgicos positivos se relaciona con una mayor probabilidad de fallo bioquímico (hazard ratio (HR) de 3.21 (2.12–4.85), mayor recaída local de la enfermedad (HR 4.64 (1.78–12.07) y mayor riesgo de desarrollo de metástasis a distancia (HR 6.64 (1.91–23.08)⁷⁵⁻⁷⁹. Sofer y cols.⁸⁰ en 2002 describieron la asociación entre el número de márgenes quirúrgicos positivos y la recaída bioquímica, encontrando un mayor riesgo de fallo bioquímico en el caso de presentar múltiples márgenes quirúrgicos positivos. No identificaron una localización concreta que se relacione con mayor incidencia de recaída bioquímica.

9.2.1.3. Extensión extraprostática: La extensión extracapsular es un término utilizado de manera clásica. La próstata carece de una cápsula definida como tal, tratándose en realidad de una banda fibromuscular que separa el tejido glandular prostático del tejido periprostático y que no se encuentra en toda la superficie de la misma. Por ello se ha recomendado la utilización del término extensión extraprostática (EEP). La EEP se define como la extensión del tumor más allá de los límites anatómicos de la glándula prostática y equivale al estadio T3a de la clasificación del TNM. Edan y Bostwick⁸¹ en 1998 destacaron que la presencia de EEP en pacientes sometidos a prostatectomía radical varía entre el 23 y el 52%. Es conocido que estos pacientes presentan peor pronóstico que aquellos con un cáncer de próstata organoconfinado, relacionándose la presencia de EEP con un mayor riesgo de recurrencia bioquímica^{82,83}. La supervivencia global y cáncer específica de los pacientes con estadio patológico T3a a los 5 años es de 75% y 85% y a los 10 años es del 60% y 72% respectivamente⁸⁴.

9.2.1.4. Invasión de las vesículas seminales: Equivale en la clasificación TNM al estadio T3b. La invasión de las vesículas seminales también implica una EEP del tumor y se asocia con mayor riesgo de recaída bioquímica^{85,86}.

En 1998, Catalona y cols.⁸⁷ demostraron que los pacientes con invasión de las vesículas seminales tras cirugía tenían una evolución similar (en términos de progresión de la enfermedad) a los pacientes con afectación linfática. Sin embargo, Epstein y cols.⁸⁸ destacaron que los pacientes sometidos a una prostatectomía radical con evidencia de invasión de las vesículas seminales, márgenes negativos y una puntuación de Gleason de 5 a 6, presentaban un buen pronóstico oncológico a largo plazo. Por tanto, aunque la afectación de las vesículas seminales se ha demostrado que tiene significación pronóstica, debe ser considerada en conjunto con otros factores pronósticos como los márgenes quirúrgicos y el grado de Gleason.

9.2.1.5. Estatus ganglionar: Los pacientes con afectación ganglionar tienen tasas de recurrencia bioquímica 1,7 veces superiores que aquellos con ganglios negativos⁸⁹, además de mayor riesgo de desarrollo de metástasis (HR 1,48 (1,14-1,92))⁹⁰. El riesgo de afectación ganglionar puede inferirse teniendo en cuenta el PSA al diagnóstico, el grado de Gleason en la biopsia de próstata y el estadio clínico inicial. De esta manera, la realización de la linfadenectomía está indicada en pacientes de alto riesgo clínico, en los cuales el riesgo de afectación ganglionar está entre el 10% y el 40%, y en aquellos pacientes de riesgo intermedio clínico cuando el riesgo de afectación ganglionar sea superior al 5% siguiendo el nomograma de Briganti⁹¹.

Otro tema de controversia es la extensión adecuada de la linfadenectomía. Clásicamente se ha realizado la linfadenectomía de la fosa obturatriz, pero las recomendaciones actuales aconsejan la linfadenectomía extendida con la inclusión del territorio iliaco externo, interno, fosa obturatriz y ganglios presacros, de manera que permita obtener al menos 20 ganglios, y con ello, una mayor tasa de detección (22%) que la linfadenectomía estándar (5,2%)⁹². Sin embargo, hay que destacar que la linfadenectomía extendida asocia un

mayor riesgo de complicaciones frente a la clásica (20% frente al 8%) siendo el linfocèle el efecto adverso más común (10,3% frente a 4,6%) 23,93.

9.2.1.6. Invasión perineural: La diseminación tumoral puede ocurrir mediante diferentes vías, como la propia invasión local, la hemática, la linfática y a través de las cavidades celómicas. Otra vía disponible para la diseminación es la invasión perineural (IPN) tumoral, que se define como la presencia de células tumorales en el espacio del perineuro de los nervios periféricos locales. Las células tumorales invaden tanto el epineuro como el perineuro, y pueden llegar al endoneuro asociándose íntimamente con las células de Schwann y los axones nerviosos⁹⁴.

La invasión perineural tumoral está presente en diferentes tumores malignos y se ha considerado como un factor pronóstico independiente en diferentes entidades. Se ha estudiado en numerosas localizaciones (cabeza y cuello, vejiga, estómago...) con resultados variables, excepto en el adenocarcinoma de páncreas donde la presencia de invasión neural se confirmó como factor pronóstico desfavorable independiente en todas las variables de supervivencia⁹⁵.

En el cáncer de próstata podemos encontrar diferentes estudios sobre la invasión perineural en la biopsia de próstata (bIPN) que la relacionan con una mayor tasa de márgenes quirúrgicos positivos^{96,97}. Cannon y cols.⁹⁸ no observaron relación de bIPN con la presencia de márgenes quirúrgicos positivos pero sí con una mayor incidencia de extensión extraprostática en la pieza quirúrgica. Quinn y cols.⁹⁹ relacionaron bIPN con un PSA >10ng/ml y un mayor porcentaje de tumor en la biopsia de próstata y con una mayor recurrencia bioquímica, al igual que Watkins y cols.¹⁰⁰. De la Taille también demostró la relación entre la bIPN con una mayor recurrencia bioquímica¹⁰¹. Sin embargo, otros estudios no objetivaron la

relación entre la presencia de bIPN y peores hallazgos anátomo-patológicos o con los resultados oncológicos a largo plazo¹⁰²⁻¹¹⁰ (Tabla 6).

En el caso de la invasión perineural en la pieza de prostatectomía (pIPN) tenemos hallazgos similares a los observados en la bIPN.

En 2011, Fromont y cols.¹¹¹ estudiaron mediante inmunohistoquímica la expresión de varias moléculas y receptores involucrados en el crecimiento de células tumorales y nervios en 174 piezas de prostatectomía radical, para comprender mejor la importancia biológica de la IPN en el cáncer de próstata. Entre las moléculas estudiadas se incluyeron receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que se trata de receptores de tirosina quinasa que regulan la proliferación y migración celular; el factor inhibidor de migración de macrófagos (MIF), que desempeña un papel importante en la regeneración de nervios periféricos y en la prevención de la apoptosis de las células de Schwann y su receptor CD74 que se ha demostrado en líneas celulares de cáncer de próstata que aumenta la proliferación y migración de las mismas; y también estudiaron la expresión de Ki-67 que evalúa la proliferación celular. Como conclusión relevante en este estudio se observó una relación entre la sobreexpresión de los EGFR y de CD74 y la presencia de IPN en las áreas tumorales (frente a las áreas con células tumorales alejadas de los nervios) y concluyen que dichas moléculas podrían promover el crecimiento y la migración de las células de cáncer de próstata.

Endrizzi y cols.¹¹² relacionaron la presencia de pIPN como factor predictor de mayor recurrencia bioquímica en pacientes con cáncer de próstata órganoconfinado sometidos a prostatectomía radical. Taik y cols.¹¹³ y Jeon y cols.¹¹⁴ relacionaron la pIPN con una mayor agresividad tumoral, pero solo en el caso de este último la pIPN fue factor pronóstico de recurrencia bioquímica.

En 2016, Kang y cols.¹¹⁵ relacionaron la IPN y la invasión linfovascular (ILV) en la pieza de prostatectomía radical con factores patológicos adversos y los consideraron factores pronósticos independientes de recurrencia bioquímica. Además, los pacientes con la presencia de ambos factores (ILV e IPN) tenían una probabilidad mayor de peores resultados que los que presentaban un único factor o ninguno. Por el contrario, también se disponen de estudios que no demostraron el valor pronóstico de la pIPN en los resultados oncológicos¹¹⁶⁻¹¹⁹ (Tabla 7).

A pesar de la alta incidencia de IPN en muchos tipos de tumores, como en cabeza y cuello, vejiga, próstata, colon y recto, estómago, sigue siendo difícil de identificar y su valor pronóstico no es concluyente. La incidencia de la IPN en los diferentes tipos de tumores varía considerablemente dependiendo del método de evaluación, por lo que la mejora en su reconocimiento durante los análisis de rutina histológicos (por ejemplo, incluyendo la tinción específica de los nervios) puede establecer la verdadera prevalencia de IPN en las diversas entidades⁹⁴, ayudando a identificar la interacción tumor-nervio como una característica patológica clave.

Además, en el cáncer de próstata resulta difícil la comparación entre estudios, dada la heterogeneidad entre ellos, así como, las diferencias entre las variables de resultado analizadas, por ello, la importancia de la invasión perineural en el cáncer de próstata, tanto en la biopsia de próstata al diagnóstico como en la pieza de prostatectomía radical, continua siendo un tema controvertido.

Tabla 6. La invasión perineural en la biopsia de próstata (bIPN) como factor pronóstico de supervivencia libre de progresión bioquímica.

Autor	Año	País	Tamaño muestral	Edad (años)	PSA (ng/ml)	Gleason >7 (n%)	Estadio patológico ≥ pT2	bIPN	SLP
Ito y cols. ¹⁰⁴	2003	Japón	82	Media 66,5	Media 17,2	47 (57.3%)	50(61%)	64 (78%)	NS
Loeb y cols. ¹⁰⁵	2010	USA	1256	Media 56,1	Media 5,7	293 (23.3%)	297(23.6%)	188 (15%)	NS
Muramaki y cols. ¹²⁰	2010	Japón	174	Media 67,5	Media 9,5	150 (86.2%)	128(73.6%)	107 (83.6%)	NS
Jung y cols. ¹⁰⁷	2011	Corea	407	Media 63,2	Media 10,3	247 (60.7%)	307(75.4%)	129 (31.7%)	NS
Watkins y cols. ¹⁰⁰	2014	USA	279	Mediana 62	Mediana 5,5	80 (28.7%)	279(100%)	193 (69%)	p=0,048
Lee y cols. ¹⁰⁸	2015	Corea	752	Media 66	Media 9,3	605 (80.5%)	260(34.6%)	483 (64.2%)	NS
Kim y cols. ¹⁰⁹	2016	Corea	2316	Mediana 65	Mediana 7,4	1621 (69.9%)	2316(100%)	---	NS
Aoun y cols. ¹¹⁰	2017	Bélgica	910	Media 64	Mediana 6,8	189 (20.8%)	910(100%)	305 (33.5%)	NS

48 SLP: supervivencia libre de progresión. ---: no consta. NS: no significativo.

Tabla 7. La invasión perineural en la pieza de prostatectomía (pIPN) como factor pronóstico de supervivencia libre de progresión bioquímica.

Autor	Año	País	Tamaño muestral	Edad (años)	PSA (ng/ml)	Gleason patológico >7 (n%)	Estadio patológico ≥ pT2	pIPN	SLP
Endrizzi y cols. ¹¹²	2000	EE.UU.	171	--	--	--	171 (100%)	63 (48%)	--
Jeon y cols. ¹¹⁴	2009	Corea	237	Media 64,5	Media 11,2	183 (77,2%)	237(100%)	100 (42,2%)	p=0,011
Taik y cols. ¹¹³	2010	Corea	361	Media 69	Media 15,6	160 (44,3%)	361(100%)	188 (52,1%)	NS
Feltsy cols. ¹¹⁸	2014	Brasil	228	Mediana 64,5	Media 8,47	102 (44,7)	228 (100)	161(70,6%)	NS
Reeves y cols. ¹¹⁹	2015	Australia	1497	Mediana 62	--	1306 (87,2%)	1173 (78%)	1173 (78,4%)	NS
Hashimoto y cols. ¹¹⁷	2015	Japón	1014	Media 64,3	Media 8,89	721 (92%)	1012 (97%)	557 (71%)	NS
Kang y cols. ¹¹⁵	2016	Corea	2394	Mediana 67	Mediana 7,4	1726 (84,9%)	--	252 (12,4%)	p=0,004

SLP: supervivencia libre de progresión, OS: supervivencia global. --: no consta. NS: no significativo.

9.2.2. Factores pronósticos no convencionales en cáncer de próstata

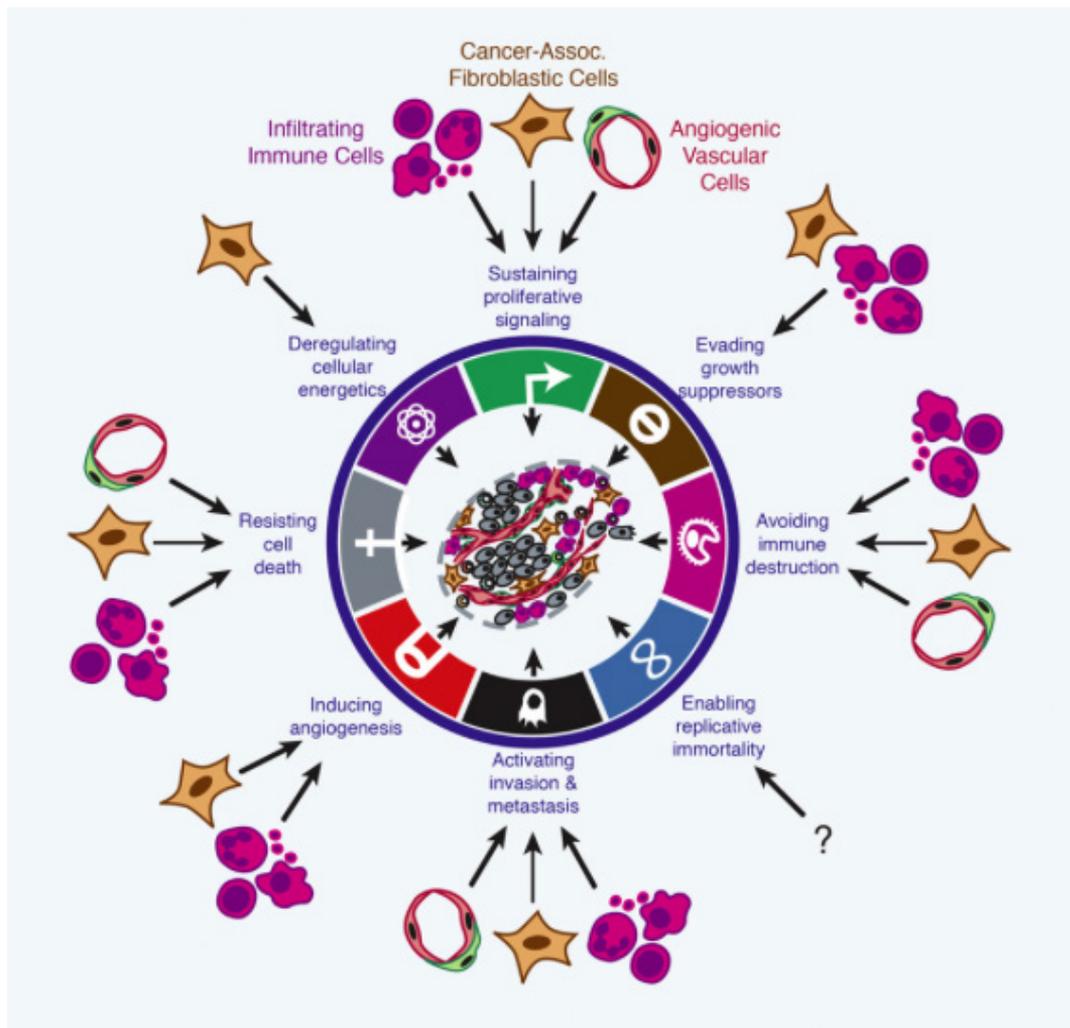
De lo expuesto en los puntos anteriores se deriva una necesidad de definir y explorar otros factores pronósticos que complementen a los clásicos y que mejoren la identificación de grupos de riesgo, y de esa manera, establecer guías terapéuticas.

Diferentes marcadores biológicos han sido investigados, pero ninguno ha sido validado hasta el día de hoy. Los marcadores que se van a abordar en esta tesis se pueden englobar en tres grandes grupos: la respuesta inflamatoria como factor implicado en la carcinogénesis, los factores de proliferación celular y los genes reparadores del ADN. En los siguientes apartados se describen los marcadores más relevantes de cada grupo: las ratios neutrófilo-linfocito y plaquetas-linfocito implicados en la respuesta inflamatoria, Ki-67 como factor de proliferación celular y p53 y Major Vault Protein (MVP) como genes reguladores de la estabilidad del ADN.

9.2.2.1. Marcadores de respuesta inflamatoria sistémica

Ya en el siglo XIX, Rudolf Virchow¹²² objetivó la presencia de leucocitos en los tumores, generando la primera evidencia de un posible vínculo entre la inflamación y el cáncer. En las dos últimas décadas diferentes estudios han confirmado el papel clave de la inflamación en la carcinogénesis, siendo considerada la inflamación como uno de los rasgos adquiridos durante la carcinogénesis junto con el mantenimiento de la proliferación, la inhibición de los mecanismos supresores del crecimiento, la resistencia a la muerte celular, la inmortalidad replicativa, la inducción de angiogénesis, la activación de la invasión y metástasis, la reprogramación del metabolismo energético y la evasión de la respuesta inmune^{123,124} (Fig. 5).

Figura 5. Características distintivas del cáncer (capacidades distintivas y complementarias que permiten el crecimiento tumoral y la diseminación metastásica). Gráfico del Artículo: Accessories to the Crime: Functions of Cells Recruited to the Tumor Microenvironment de Douglas Hanahan y Lisa M. Coussens¹²⁵.



Hay que destacar en la etiopatogénesis del cáncer, que la mayoría de los tumores (90%) están vinculados a mutaciones somáticas y factores ambientales, estando un 20% de estos vinculados a infecciones (virales o bacterianas)^{126,127}.

Además, es necesario conocer el concepto de vigilancia inmunitaria, que fue propuesto por Macfarlane Burnet en los años cincuenta, y afirma que: *“una función fisiológica del sistema inmunitario es reconocer y destruir clones de células transformadas antes de que se conviertan en tumores y matar a los tumores después de que se hayan formado”*¹²⁸. Cabe la posibilidad de que, en el mismo tumor, coexistan tanto la vigilancia inmunitaria como la inflamación promotora del tumor¹²⁹.

A continuación se describen de forma somera las células implicadas en la respuesta inmunitaria (Fig. 6).

A) Dentro de la respuesta inmunitaria innata se encuentran:

- La estirpe mieloide que incluye monocitos, macrófagos, mastocitos y granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos).
- La estirpe linfoide incluye los linfocitos Natural Killer (NK).

B) Dentro del sistema inmune adaptativo:

- Linfocitos B (células plasmáticas) productores de anticuerpos.
- Linfocitos T que a su vez se subdividen en linfocitos T citotóxicos (CTL) CD8+ y linfocitos T CD4+ cooperadores o helper (Th) que serán los encargados de activar a los macrófagos y a los linfocitos B, y linfocitos T CD4+ T reguladores (Treg) que son supresores inflamatorios.
- Plaquetas.

Continuando con la hipótesis de inmunovigilancia, tanto los linfocitos NK como los CTL están involucrados mediante diferentes mecanismos en la destrucción de células tumorales, y en ocasiones, también en colaboración con un subgrupo de linfocitos Th (Th1 y Th17), aumentando así la respuesta citotóxica. En sentido

contrario, están los linfocitos Treg, encargados de suprimir la respuesta inflamatoria, y también actuarán frente a la respuesta antitumoral del sistema inmune, tratándose por tanto de linfocitos protumorales^{127,130}.

El equilibrio entre la inmunidad antitumoral y el crecimiento tumoral va a depender de una constante variación de los antígenos tumorales que expresan las células cancerígenas, y que condicionará una modulación de la respuesta de nuestro sistema inmune. Se dice que el tumor “esculpe” la respuesta del sistema inmune del paciente. De esta manera, en la fase de escape, las células cancerígenas no consiguen expresar antígenos y existe un microambiente tumoral inmunosupresor, favoreciéndose el crecimiento tumoral y las metástasis¹³¹.

La próstata es un órgano inmunocompetente y es frecuente que presente células Treg en el estroma fibromuscular y en el área perigandular¹³². El origen de la inflamación prostática puede ser multifactorial, incluyendo infecciones bacterianas, virus, factores dietéticos, hormonas, respuestas autoinmunes y reflujo de orina¹³³. Hay diversos estudios que analizan la relación entre presencia de inflamación y pronóstico del cáncer de próstata.

Gurel y cols.¹³⁴ analizaron la presencia de inflamación en muestras de biopsia de próstata utilizando el sistema de clasificación de consenso del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, y concluyeron que aquellos casos con presencia de inflamación en al menos 1 cilindro, presentaban 1,78 veces más probabilidades de desarrollar cáncer de próstata en las localizaciones donde se evidenció inflamación.

Mc Ardle y cols.¹³⁵ estudiaron a pacientes sometidos a prostatectomía radical y a pacientes con resección transuretral de próstata, en los que incidentalmente se halló cáncer de próstata, y demostraron que el incremento del infiltrado de

linfocitos T CD4+ se asoció con peor pronóstico independientemente del estadio. Davidsson y cols.¹³⁶ en un estudio de casos-control de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata, mostraron que los hombres con mayor número de linfocitos CD4+ Treg en el microambiente tumoral, tienen un mayor riesgo de muerte cáncer específica, y sugieren que este parámetro, podría resultar útil para valorar la relevancia clínica en el momento del diagnóstico.

Los macrófagos (M) son una fuente de producción de citoquinas pro-inflamatorias y se dividen en dos fenotipos: M1 (con propiedades inhibitoras tumorales) y M2 (con propiedades estimuladoras tumorales)¹³⁷. Lanciotti y cols.¹³⁸ analizaron 93 piezas de prostatectomía radical por cáncer de próstata y objetivaron una alta densidad de macrófagos, en particular fenotipo M2, que resultó ser un predictor independiente de extensión extracapsular, aunque no se resultó un marcador independiente de recaída bioquímica en el análisis multivariante, comparado con estadio patológico y el grado de Gleason.

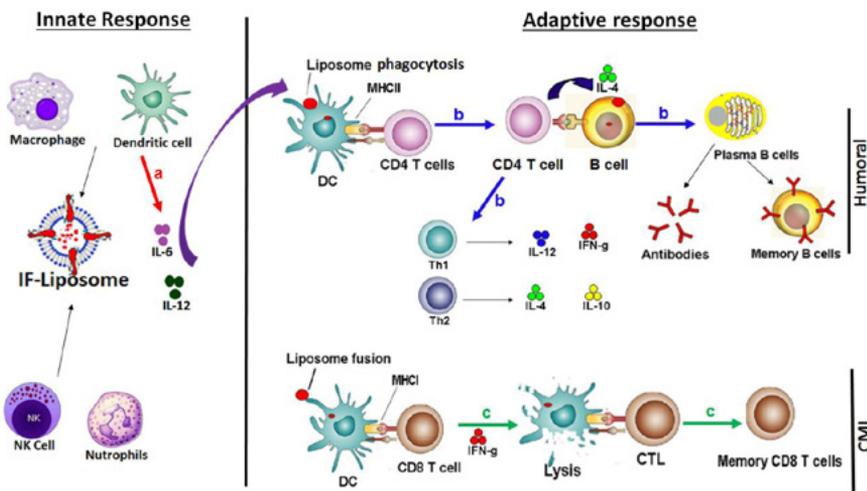
Los mastocitos (MCs) son reconocidos como importantes productores de inmunoglobulina-E (Ig-E). Los MCs pueden ejercer un papel protector frente a tumores mediante la producción de mediadores proinflamatorios, mientras que en otros tumores, los MCs pueden influir directamente en la progresión de las células cancerígenas estimulando la neovascularización, el remodelado tisular y la modulación de la respuesta inmune del huésped¹³⁹. Xie y cols.¹⁴⁰ demostraron que las células con cáncer de próstata pueden tener una mayor capacidad que las células prostáticas normales para reclutar MCs, y que esta infiltración de los MCs podría alterar la sensibilidad a la quimioterapia y radioterapia mediante la activación de p38 / p53 / p21 y señales de proteína quinasa ATM.

También se han relacionado con la resistencia al tratamiento múltiples citoquinas inflamatorias como la interleukina-6 (IL-6)¹⁴¹, la interleukina-8 (IL-

8)¹⁴² y el factor inhibidor de la migración de los macrófagos¹⁴³. Estas moléculas se han identificado como mediadores potenciales entre la inflamación prostática y el riesgo y la agresividad del cáncer de próstata.

La presencia de inflamación crónica, ya sea asociada a infecciones o no, precede al desarrollo tumoral y puede contribuir a ello a través de la inducción de mutaciones oncogénicas, inestabilidad genómica y/o modificaciones epigenéticas. Por otra parte, la inflamación en el microambiente tumoral puede favorecer la neoangiogénesis, provocar inmunosupresión localizada, promover la progresión tumoral, y también, puede contribuir a la diseminación metastásica¹⁴⁴.

Figura 6. Respuesta inmune del sistema innato y adaptativo. Gráfico extraído del artículo: Liposome Adjuvants: Simultaneous Induction of Innate and Adaptive Immunity is Key to Success de Syed M. Faisal¹⁴⁵.



Existen parámetros hematológicos que están adquiriendo progresivamente mayor relevancia como indicadores pronósticos en muchos tumores, como las ratios neutrófilo-linfocito (NLR) y plaquetas-linfocito (PLR) que ponen evidencia de la relación de la inmunidad específica y la inmunidad innata.

En relación a NLR, la presencia de una ratio elevada se ha asociado con un peor pronóstico en estudios en diferentes patologías como pueden ser el cáncer de colon y recto¹⁴⁶, el carcinoma hepatocelular¹⁴⁷, el cáncer de mama¹⁴⁸ y el cáncer de ovario¹⁴⁹. Dentro de la patología urológica, también existen diferentes estudios, en pacientes con cáncer vesical infiltrante sometidos a cistectomía radical¹⁵⁰ y pacientes con cáncer renal metastásico, donde se ha observado que a mayor NLR peor pronóstico en cuanto a supervivencia global¹⁵¹.

En el caso del cáncer de próstata, la NLR ha sido descrita en varios estudios como factor pronóstico de supervivencia en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración en tratamiento con docetaxel¹⁵² y con acetato de abiraterona¹⁵³, mostrando una correlación negativa, es decir a mayor ratio, peor pronóstico. Sin embargo, en los pacientes con cáncer de próstata localizado, los estudios son más limitados y no generan evidencia suficiente como en estadios más avanzados de la enfermedad.

Los estudios disponibles en la literatura (Tabla 8) incluyen un amplio rango de pacientes, desde 71 pacientes en la serie de Maeda y cols.¹⁵⁴ a 8350 pacientes en la de Sharma y cols.¹⁵⁵. En 13 estudios el tratamiento realizado es la PR, en 2 estudios se asocia a terapia de deprivación androgénica y en 3 estudios el tratamiento es radioterapia. El objetivo principal de estos estudios es determinar el papel de NLR en la supervivencia libre de progresión bioquímica (excepto en un estudio que es la supervivencia global). Hay que destacar que no existe uniformidad en los resultados. Una posible explicación podría ser que, al igual que en los realizados en otras localizaciones, no hay homogeneidad sobre el punto de corte a utilizar en cada ratio, lo que dificulta la interpretación de los resultados.

Tabla 8. Papel de la ratio neutrófilos/linfocitos (NLR) en el Cáncer de próstata localizado.

Estudio	Año	País	Etnia	Tamaño muestral	Tratamiento realizado	Mediana de Seguimiento	Punto de corte NLR	Objetivo	Relación SG con Aumento NLR	Relación SLP con Aumento NLR
Zanaty y cols. ¹⁵⁶	2018	Canadá	Caucásicos	321	PR	14	3	SLP	-----	No relación
Vidal y cols. ¹⁵⁷	2018	EE.UU.	Caucásicos	1826	PR	68m (33-111)	129,10	SLP, SG, CPRC	No relación	No relación
Shu y cols. ¹⁵⁸	2018	China	Asiáticos	440	PR ± TDA	31m (17,4-51)	2,1	SLP	-----	No relación
Sun y cols. ¹⁵⁹	2017	China	Asiáticos	226 → 171	PR, RT, TDA	24 m (1-73)	2,31	SG y SLP	Peor SG	Peor SLP
Jang y cols. ¹⁶⁰	2016	Corea	Asiáticos	2302	PR	78 m (65 - 95)	3,5 (postoperatorio)	SG y SLP	Peor SG	Peor SLP
Ilker y cols. ¹⁶¹	2016	Turquía	Caucásicos	611 → 210	PR	-----	2,5	SG y SLP	Peor SG	Peor SLP
Jang y cols. ¹⁶²	2016	Corea	Asiáticos	2301 → 2067	PR	78 m (65 - 96)	1,76	SG y SLP	Peor SG y cáncer específica	No relación
Maeda y cols. ¹⁵⁴	2016	Japón	Asiáticos	71	PR	-----	2,8 8	SLP	-----	No relación
Lee y cols. ¹⁶³	2015	Corea	Asiáticos	1481 → 1367	PR	49 meses (26 - 64)	2,5	SLP	-----	Peor SLP
Zhang y cols. ¹⁶⁴	2015	China	Asiáticos	1688 → 237	PR	46,6 m	2,36	SLP	-----	No relación
Kwon y cols. ^{165,166}	2015	New Jersey vs Corea	Asiáticos	1137 → 217	PR	18	2,6	SLP	-----	No relación
Bahig y cols. ¹⁶⁷	2015	Canadá	Caucásicos	1772 → 950	RT ± TDA, HDR, LDR, RTE	44 m (1 - 156)	-----	SG y SLP	No relación	No relación
Míndi y cols. ¹⁶⁸	2015	Italia	Caucásicos	731 → 389	PR	51,5 m (9 - 108)	3	SLP	-----	Peor SLP
Poyet y cols. ¹⁶⁹	2015	Suiza	Caucásicos	399	PR	23 m (0 - 65)	2,67	SLP	-----	No relación
Sharma y cols. ¹⁵⁵	2015	USA	Caucásicos	8350	PR	9,7 años (6,7 - 14,1)	5	SG y SLP	No relación. (tendencia a mayor mortalidad no ES)	Peor SLP
Gazel y cols. ¹⁷⁰	2015	Turquía	Caucásicos	175	PR	RB: 32 m (12-68) No RB: 29m (12-90)	2,494	SLP	-----	Peor SLP
Langsenlehner y cols. ¹⁷¹	2015	Austria	Caucásicos	415	RTE (277 pacientes + TDA)	87 m (82 - 92)	5	SG y SLP	Peor SG	Peor SLP
Shafique y cols. ¹⁷²	2012	Reino Unido	Caucásicos	897	---	2,5 años	5	SG	Peor SG	-----

PR: prostatectomía radical. RTE: radioterapia externa. SG: supervivencia global. SLP: supervivencia libre de progresión.

En relación a PLR, hay que destacar que las plaquetas juegan un importante papel en la angiogénesis, fundamental para el crecimiento de tumores sólidos. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es uno de los mediadores angiogénicos más importantes en estados tanto fisiológicos como patológicos, y cumple con múltiples funciones, entre ellas, la migración de células endoteliales y la mitogénesis, aumentar la permeabilidad vascular, la secreción de enzimas proteolíticas o con función antiapoptótica. Se ha objetivado sobreexpresión de VEGF en los pacientes con cáncer. El VEGF es transportado mayoritariamente por las plaquetas, de ahí la importancia pronóstica que pueden tener¹⁷³. El VEGF plasmático se correlaciona con la Interleuquina-6 (IL-6) sérica, la cual puede inducir la transcripción de VEGF y puede incrementar tanto la producción plaquetaria como el almacenamiento plaquetario de VEGF, por lo que se podría considerar un factor angiogénico indirecto ante su capacidad de regulación del VEGF. La IL-6 es una citoquina pleiotrófica que es producida, entre otras, por las células endoteliales, y niveles elevados de la misma se han relacionado con peor pronóstico tanto en el cáncer de próstata, como en el cáncer de mama^{173,174}. Respecto a los estudios que analizan directamente PLR, la literatura disponible es muy escasa. Dos estudios analizan la utilidad de la PLR en una etapa más precoz de la enfermedad, es decir, como factor predictivo de cáncer de próstata en biopsia transrectal. Yuksel y cols.¹⁷⁵ en una muestra de 873 pacientes objetivaron que aquellos con PLR elevada presentaban mayor riesgo de cáncer de próstata en las biopsias. Sin embargo, Kaynar y cols.¹⁷⁶ no hallaron diferencias significativas con respecto a la PLR ni NLR entre los pacientes con biopsia transrectal de próstata con patología benigna y con diagnóstico de cáncer de próstata.

Por otro lado, 7 estudios exploran el papel pronóstico de la ratio plaquetas-linfocitos en el cáncer de próstata (Tabla 9) y 2 recientes metaanálisis realizan

una comparación de los estudios publicados hasta 2017. En el metanálisis de Wang y cols.¹⁷⁷, publicado en 2018, concluyen que una PLR alta se relacionó con una peor supervivencia libre de enfermedad y una peor supervivencia global. En el metaanálisis de Peng y cols.¹⁷⁸, publicado en 2019, objetivan que PLR elevada se relaciona con peor supervivencia global, pero no así con una peor supervivencia cáncer específica.

Si se analizan los estudios sobre PLR incluidos en los metaanálisis y otros más recientes, se observa que se incluyen pacientes con diferentes estadios del cáncer de próstata, por lo que existe una amplia variedad en los tratamientos realizados (prostatectomía radical, radioterapia, terapia de deprivación hormonal).

De los cuatro artículos que estudiaron la asociación entre PLR y la supervivencia libre de recurrencia bioquímica, solo en 1 caso observaron una peor supervivencia libre de recurrencia bioquímica en pacientes con PLR elevada. En 6/7 publicaciones se estudió la asociación entre PLR y supervivencia global. Dos estudios no hallaron relación y en 4 de ellos, se describe una peor supervivencia global en pacientes con cáncer de próstata y PLR elevado.

Podemos concluir que hay una escasa evidencia en cuanto a la relación entre PLR y resultados clínicos con el cáncer de próstata en estadios precoces. En general, son estudios retrospectivos, con pequeño tamaño muestral y que utilizan diferentes puntos de corte. La ausencia de relación en estos estudios de PLR y NLR con el pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata en estadio localizado, podría deberse a que se trata de pacientes con estadios de la enfermedad precoces, con una repercusión sistémica difícil de medir con estos parámetros clásicos, como sí se puede ocurrir en estadios avanzados de la enfermedad.

Por tanto, mientras que en estadios más avanzados del cáncer de próstata y en otros tumores sólidos ya descritos, existe evidencia disponible, el papel que la ratio neutrófilo-linfocito y la ratio plaquetas-linfocito pueden ofrecer en el pronóstico del cáncer de próstata localizado está todavía por definir. Se tratan de marcadores fáciles de calcular, poco costosos y de realización habitual en la práctica clínica, por lo que estudios con mayor impacto, podrían ayudar a definir el papel de estos parámetros en el pronóstico del cáncer de próstata localizado.

Tabla 9. Papel de la ratio plaquetas/linfocitos(PLR) en el Cáncer de próstata.

Estudio	Año	País	Tamaño muestral	Tratamiento realizado	Mediana de Seguimiento	Punto de corte PLR	Objetivo	Relación SG con Aumento PLR	Relación SLP con Aumento PLR
Vidal y cols. ¹⁵⁷	2018	EE.UU.	1826	PR	68m (33-111)	129,10	SLP, SG, CPRC	No relación	No relación
Zanaty y cols. ¹⁵⁶	2018	Canadá	321	PR	14m	139	SLP	-----	No relación
Sun y cols. ¹⁵⁹	2017	China	226 -> 171	PR, RT, TDA	24 m (1-73)	134	SG y SLP	No relación	No relación
Wang y cols. ¹⁷⁹	2016	China	101	TDA	37m (24-50)	117,46	SG y SLP	Peor SG	Peor SLP
Lolli y cols. ¹⁸⁰	2016	Italia	230	TDA (mCPRC)	-----	210	SG	Peor SG	-----
Li y cols. ¹⁸¹	2015	China	103	-----	36m	150	SG	Peor SG	-----
Langsenlehner y cols. ¹⁸²	2015	Austria	374	RT	87m (81-92)	190	SG, SLP, SLM.	Peor SG y supervivencia libre de metástasis y cáncer específica	No relación

PR: prostatectomía radical. RT: radioterapia. SG: supervivencia global. SLP: supervivencia libre de progresión.

9.2.2.2. Gen de supresión tumoral: p53

El gen p53, también conocido como guardián del genoma, tiene entre sus funciones vigilar la integridad del ADN. Ante un daño en el mismo, el gen expresa la proteína p53 y se bloquea la progresión del ciclo celular en la fase G1, permitiendo de esta manera la reparación del daño e impidiendo la perpetuación de mutaciones. En el caso de que la célula no pueda reparar el daño, p53 induce la muerte celular programada o apoptosis¹⁸³. Por tanto, la presencia o ausencia de p53 determina la sensibilidad de una célula para sufrir apoptosis tras el daño de su ADN. El gen p53 está localizado en el brazo corto del cromosoma 17. La proteína p53 tiene una vida media muy corta y es prácticamente indetectable en los tejidos normales. Sin embargo, en más de la mitad de los tumores humanos se ha observado un aumento de la expresión de la proteína debido a mutaciones que inducen alargamiento de su vida media desde 6-20 min a 6 horas¹⁸⁴.

La inactivación mutacional del gen p53 ahora se reconoce como una de las aberraciones genéticas más frecuentes en el cáncer humano. Las frecuencias más altas se han objetivado en el cáncer de células escamosas de la mucosa oral (81%), en el cáncer de pulmón de células pequeñas (70%) y en el cáncer de tiroides no diferenciado anaplásico (68%)¹⁸⁵.

Existen diferentes estudios del papel pronóstico de p53 en el cáncer de próstata localizado en pacientes sometidos a prostatectomía radical (Tabla 10). Dichos estudios incluyen un amplio rango de pacientes, desde 40 pacientes en la serie de Stricker y cols.¹⁸⁶ a 2514 pacientes en la de Schlomm y cols.¹⁸³. En 4 estudios la expresión inmunohistoquímica fue analizada como positivo vs negativo, en 1 estudio se utilizó como punto de corte la expresión de p53 en 10%, y en los 5 estudios restantes se realizó una determinación semicuantitativa según el porcentaje de expresión del gen.

Entre los 10 estudios publicados, 3 no objetivaron relación entre p53 y la supervivencia libre de progresión bioquímica, mientras que los 7 restantes si presentaron una relación directa (la expresión de p53 se asoció a mayor riesgo de recurrencia). Por lo general, hay que destacar que la expresión de la mutación de p53 en este tipo de pacientes tiende a ser baja, quizás por la presencia de un estadio precoz de la enfermedad. Además, no hay homogeneidad sobre el punto de corte a utilizar, lo que dificulta la interpretación de los resultados.

Se exponen a continuación de forma breve los 4 estudios más recientes. En 2008, Schlomm y cols.¹⁸³ analizaron 2514 prostatectomías radicales mediante inmunohistoquímica, hallando una baja tasa de tumores que sobre expresan p53 (2,5%). La sobreexpresión de p53 se asoció de forma estadísticamente significativa con la presencia de mutaciones del exón 5-8, un estadio patológico más avanzado, mayor grado de Gleason, márgenes quirúrgicos positivos y

recurrencia bioquímica precoz. Estos autores concluyen que las mutaciones de p53 caracterizan a un pequeño subgrupo de cánceres de próstata biológicamente agresivo, con un alto riesgo de progresión después de la prostatectomía. También en 2008, Goto y cols.¹⁸⁷ en una cohorte de 119 pacientes con cáncer de próstata localizado sometidos a prostatectomía radical estudiaron la expresión de Bcl-2, p53, Ki-67 y Caveolina-1 mediante inmunohistoquímica. Exclusivamente la caveolina-1 se asoció de manera independiente a un mayor riesgo de recurrencia bioquímica.

Vlachostergios y cols.¹⁸⁸ analizaron la expresión de p53 mediante inmunohistoquímica en 70 pacientes con cáncer de próstata localizado sometidos a prostatectomía radical. Se consideró positiva una expresión de p53 >5%, y esta se relacionó con un menor tiempo hasta la recurrencia bioquímica, aunque no hubo relación con el estadio patológico ni con el grado de Gleason de la pieza quirúrgica. En 2017, Kim y cols.¹⁸⁹ con una cohorte de 510 pacientes, analizaron la expresión de p53 como positivo vs negativo, y no objetivaron relación estadística entre la expresión del gen y la supervivencia libre de progresión bioquímica.

Tabla 10. Papel de p53 en el Cáncer de próstata localizado analizado mediante inmunohistoquímica en pieza de prostatectomía radical.

Autor	Año	País	Tamaño muestral	Expresión inmunohistoquímica	Frecuencia de Expresión	Punto de corte	SLP
Stricker y cols. ¹⁸⁸	1996	EE.UU	40	0. No expresión 1. 1-10% 2. 11-40% 3. 41-70% 4. 71-100%	0: n=8 (20%) 1: n=14 (35%) 2: n=18 (45%)		p = 0,005
Mouly cols. ¹⁹⁰	1996	EE.UU	162	0. No expresión 1. 1-25% 2. 26-50% 3. 51-75% 4. 76-100%	0: n=22 (13,6%) 1: n=69 (42,6%) 2-4: n=43 (26,5%)		p = 0,001
Bauer y cols. ¹⁹¹	1996	EE.UU	175	0. No expresión 1. 1-25% 2. 26-50% 3. 51-75% 4. 76-100%	0: n=31 (17%) 1: n=72 (41%) 2-4: n=42 (24%)		RES, no especifican valor p.
Kuczyk y cols. ¹⁹²	1998	Alemania	76	0. No expresión 1. 0-<20% 2. 20-40% 3. 40-60% 4. >60%	0: n=51 (67%) 1: n=7 (9%) 2: n=8 (11%) 3: n=9 (12%) 4: n=1 (1%)	20%	p = 0,026
Bradley y cols. ¹⁹³	2000	EE.UU	392	<10% vs ≥10%	No descrita	10%	p < 0,01
Wu y cols. ¹⁹⁴	2003	China	70	Positivo vs Negativo	Positivo: n=16 (22,9%)	--	N.S.
Goto y cols. ¹⁹⁷	2008	Japón	119	Positivo vs Negativo	Positivo: n=15 (13%)	--	N.S.
Schlomm y cols. ¹⁸³	2008	Alemania	2514	Positivo vs Negativo	Positivo: n=62 (2,5%)	--	p < 0,0001
Vlachostergios y cols. ¹⁸⁸	2012	Grecia	70	0. No expresión 1. 1-25% 2. 26-50% 3. 51-75% 4. 76-100%	0: n=58 Positivo: n=12 (17,1%)		p = 0,023
Kim y cols. ¹⁸⁹	2017	Corea	510	Positivo vs Negativo	Positivo: n=33 (6,5%)		N.S.

81 SLP: supervivencia libre de progresión. N.S.: no significativo. RES: relación estadísticamente significativa.: no descrito.

9.2.2.3 Factor de proliferación celular: Ki-67

El antígeno Ki-67 fue identificado originalmente por Scholzer y Gerdes a principios de los años 80¹⁹⁵. Ki-67 se encuentra presente durante todas las fases activas del ciclo celular (G1, S, G2 y M), pero está ausente en las células en reposo (G0)^{196,197}. Los niveles de Ki-67 son bajos en las fases G1 y S y alcanzan su pico al inicio de la mitosis¹⁹⁸, con una disminución importante de sus niveles en las fases posteriores de la mitosis (durante la anafase y la telofase)¹⁹⁹. La cantidad de proteína Ki-67 presente en cualquier momento durante el ciclo celular está regulada por un equilibrio preciso entre la síntesis y la degradación, como lo indica su corta vida media de 1-1.5 horas²⁰⁰. Se cree que desempeña un papel estructural en el nucleolo y que es importante en la síntesis de ribosomas durante la división celular; y se relaciona con la proliferación celular asociada a la transcripción de ARN ribosómico²⁰¹.

La expresión de Ki-67 refleja la tasa de proliferación tumoral y se correlaciona con la iniciación, la progresión, las metástasis y el pronóstico de diferentes neoplasias, de manera que permite su uso como un marcador de agresividad tumoral²⁰². El uso de este marcador de proliferación, en combinación con las características histopatológicas establecidas de malignidad, puede servir como un biomarcador que nos indique, de manera más fiable, la probabilidad de recidiva tumoral^{203,204}.

La determinación de Ki-67 mediante inmunohistoquímica (IHC) es un método eficaz para evaluar el pronóstico en varios tipos de tumores²⁰⁵ y que tiene la ventaja añadida de estar disponible en los servicios de anatomía patológica.

Se ha demostrado una correlación negativa entre la expresión de Ki-67 y la supervivencia del paciente en tumores en diferentes localizaciones, como por ejemplo en cáncer de mama, útero, sarcomas, pulmón y colon,

entre otros²⁰⁶⁻²¹⁰. Wang y cols.²¹¹ publicaron la utilidad de Ki-67 como factor pronóstico en pacientes sometidos a cistectomía radical por cáncer vesical musculoinvasivo.

En el caso del cáncer de próstata, se ha estudiado el papel de la expresión de Ki-67 en diversas publicaciones que analizan su asociación con el riesgo de supervivencia libre de recurrencia (Tabla 11). Un reciente metaanálisis incluye 5419 pacientes con cáncer de próstata no metastásico sometidos a tratamiento con intención curativa. El objetivo fue evaluar la relación entre la expresión de Ki-67 y el periodo libre de recaída bioquímica, supervivencia libre de desarrollo de metástasis, supervivencia global y supervivencia cáncer específica. Concluyen que los pacientes con elevada expresión de Ki-67 presentan peor pronóstico en todos los ítem evaluados²¹². Como crítica a este estudio es el amplio rango utilizado como punto de corte en los estudios analizados, entre el 1% y el 11,3%.

Por tanto, la expresión de Ki-67 es de utilidad para medir la fracción de crecimiento celular en tumores humanos, ya que se expresa en las células que están en proliferación. La determinación de Ki-67 mediante inmunohistoquímica está bien caracterizada como marcador pronóstico en diferentes tipos de cáncer, incluido el cáncer de próstata. Sin embargo, existen discrepancias en la literatura, en cuanto a los diferentes puntos de corte utilizados. Es necesario el desarrollo de estudios prospectivos que establezcan el verdadero papel como factor pronóstico de este biomarcador.

Tabla 11. Papel de Ki-67 en el Cáncer de próstata localizado

Autor	Año	País	Tamaño muestral	Localización	Punto de corte	SLP
Moul y cols. ¹⁹⁰	1996	EE.UU.	162	Pieza prostatectomía	26%	p = 0,0001
Bubendorf y cols. ²¹³	1996	Suiza	137	Pieza prostatectomía	7,5%	p = 0,02
Keshgegian y cols. ²¹⁴	1998	EE.UU.	208	Pieza prostatectomía	6.4%	N.S.
Ojea y cols. ²¹⁵	2004	España	103	Biopsia	3%	N.S.
Rubio y cols. ²¹⁶	2005	España	91	Biopsia y Pieza prostatectomía	5%	p = 0,001
Laitinen y cols. ²¹⁷	2007	Finlandia	249	Pieza prostatectomía	16%	p = 0,013
Aaltomaa y cols. ²¹⁸	2008	Finlandia	211	Pieza prostatectomía	5%	N.S
Zellweger y cols. ²¹⁹	2008	Suiza	279	Biopsia	10%	p < 0,01
Tollefson y cols. ²²⁰	2014	EE.UU.	454	Biopsia	6%	p < 0,001
Tretiakova y cols. ²²¹	2016	EE.UU.	1004	Pieza prostatectomía	5%	p = 0,0007
Kim y cols. ¹⁸⁹	2017	Corea	510	Pieza prostatectomía	—	p = 0,033

SLP: supervivencia libre de progresión. —: no descrito. N.S.: no significativo.

9.2.2.4. Major Vault Protein

El complejo vault humano está compuesto por partículas de ribonucleoproteínas localizadas en el citoplasma de las células eucariotas^{222,223}. Su estructura en forma de barril hueco y la localización subcelular justifican su función en el transporte de materiales entre el núcleo y el espacio citoplasmático²²⁴.

El complejo vault está compuesto por 3 proteínas:

- Proteína principal de vault (major vault protein: MVP) con 100 kDa y que constituye el 70% de la masa total del complejo²²⁵. Esta proteína también se conoce con el nombre de proteína de resistencia pulmonar (LRP).
 - Una proteína de la familia poli (ADP-ribosa) - polimerasa conocida como VPARP de 193 kDa²²⁶.
 - La proteína-1 asociada a la telomerasa (TEP1), un componente de 240 kDa²²⁷.
- Además, el complejo vault contiene moléculas de ARN no traducido²²⁸.

El complejo vault parece ser más abundante en macrófagos, células dendríticas y células epiteliales²²⁹, pero su verdadera función en estas células es desconocido. Se ha postulado que el complejo *vaults* contribuye a la resistencia a diferentes fármacos, transportándolos fuera de sus dianas intracelulares y/o secuestrándola dentro de vesículas exocitóticas, participando en la compartimentación intracelular y/o transporte de biomoléculas.

Pero además de su papel en la resistencia a fármacos, los componentes de *vaults* participan en el mantenimiento de la estabilidad genómica²²⁵.

MVP se ha relacionado con la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R) en cáncer de cérvix²³⁰, que a su vez da lugar a un aumento de la proliferación y una reducción de la apoptosis a través de rutas de señalización celular importantes, incluyendo las rutas PI3K/Akt y la MAPK²³¹. A

menudo se sobre expresa en líneas celulares con resistencia a múltiples fármacos como la doxorubicina, vincristina, etopósido y taxol²³².

En los tumores colorrectales se ha observado una mayor expresión de MVP en tumores agresivos, lo que indica que MVP puede asociarse con el grado de agresividad de la enfermedad²³³. En osteosarcoma la expresión de MVP está correlacionada una peor respuesta a la quimioterapia preoperatoria y con una peor supervivencia²³⁴. En cáncer de vejiga se ha encontrado una asociación entre la expresión de MVP y una peor respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, además de una disminución de la probabilidad de conservación vesical después del tratamiento²³⁵. MVP se sobre expresa en otras múltiples estirpes tumorales, como pueden ser el carcinoma de ovario, glioblastoma, leucemia mieloide aguda y carcinoma de pulmón de células no pequeñas, asociándose a la resistencia a diferentes tratamientos quimioterápicos en estas entidades^{232,236-238}.

En el cáncer de próstata el papel de MVP está muy poco estudiado, encontrando exclusivamente 5 artículos, tres de ellos realizados en líneas celulares (Tabla 12).

En el año 2000, David-Beabes y cols.²³⁹ realizaron cultivos con líneas celulares de cáncer de próstata y doxorubicina y concluyeron que tanto MVP como MRP (proteína asociada a la multiresistencia), podrían estar relacionados con la resistencia a fármacos de manera intrínseca. De forma similar, Sánchez y cols.^{240,241} realizaron cultivos con tres líneas celulares de cáncer de próstata (LNCaP, PC3, and DU145) a las que sometieron a diversos quimioterápicos y realizaron mediciones de diferentes proteínas (P-glycoprotein (P-Gp), MRP1 y MVP) asociadas a la multiresistencia a fármacos (pMRF). Concluyeron que los niveles de expresión de estas proteínas determina la resistencia a los tratamientos quimioterápicos en las células cultivadas, y que, los niveles de pMRF aumentaba tras ser expuestos a una primera línea de tratamiento.

En el año 2001 Van Brussel y cols.²⁴² analizaron muestras prostáticas procedentes de varios subgrupos de pacientes:

- Grupo 1: pacientes con cáncer de próstata sometidos a prostatectomía radical con estadio patológico pT2N0M0.
- Grupo 2: pacientes con cáncer de próstata diseminado tratados con terapia hormonal que presentaban sintomatología obstructiva del tracto urinario inferior por la que se les realizó una resección transuretral de próstata.
- Grupo 3: pacientes con cáncer de próstata diseminado en recaída clínica a pesar del tratamiento hormonal y a los que se les realizó también una resección transuretral de próstata por obstrucción.

Se realizó estudio inmunohistoquímico en las muestras de estos 3 grupos para analizar diferentes pMRF, entre ellas MVP. Se concluyó que la desregulación de estas proteínas podría explicar la resistencia a la quimioterapia en el cáncer de próstata diseminado.

Henríquez y cols.²⁴³ en un estudio multiinstitucional, compuesto por 494 pacientes con cáncer de próstata a los que se realizó un amplio genotipado, observaron que determinadas variantes genéticas de MVP se asociaron a una mayor agresividad tumoral.

Concluyendo, la evidencia existente sobre MVP indica que puede estar asociada a una peor respuesta a los tratamientos sistémicos oncológicos, debido a mecanismos de resistencia que son tanto primarios como adquiridos, así como, a un peor pronóstico en las múltiples patologías tumorales en las que se ha estudiado. A pesar de que en el cáncer de próstata los estudios publicados son muy escasos, concuerdan con lo descrito en la literatura para otras patologías. Sin embargo, se necesitan más estudios que permitan confirmar la utilidad de MVP en el cáncer de próstata en la práctica clínica diaria.

Tabla 12. Papel de MVP en el Cáncer de próstata.

Autor	Año	País	Tipo estudio	Conclusión
Beabes y cols. ²⁴⁴	2000	EE.UU.	Cultivo líneas celulares de cáncer de próstata	Relación entre MVP con resistencia a tratamientos quimioterápicos
Van Brussel y cols. ²⁴²	2001	Holanda	Estudio inmunohistoquímico en pacientes con Ca. Próstata en estadio localizado y avanzado	Relación entre MVP con resistencia a tratamientos quimioterápicos
Sánchez y cols. ^{240,241}	2009 y 2011	Chile	Cultivo líneas celulares de cáncer de próstata	Relación entre MVP con resistencia a tratamientos quimioterápicos
Henríquez y cols. ²⁴⁵	2016	España	Genotipado de 424 pacientes con cáncer de próstata	Polimorfismo de MVP asociado a mayor agresividad del cáncer de próstata

10. Tratamiento tras prostatectomía radical

Distinguimos aquí 2 situaciones clínicas diversas que pueden definir la conducta terapéutica después de una prostatectomía radical.

10.1. Tratamiento adyuvante

Los pacientes que tras prostatectomía radical presentan un PSA indetectable pero una gradación de Gleason > 7 (3+4) o los tumores clasificados como pT3 pN0 (por la presencia de márgenes quirúrgicos positivos, la presencia de extensión extraprostática y / o la invasión de las vesículas seminales) tienen un alto riesgo de recaída, que puede alcanzar el 50% a los cinco años. Por ello, las Guías Europeas de Urología de 2019 recomiendan ofrecer radioterapia externa adyuvante a los pacientes con estas características²³.

La evidencia que apoya el beneficio de la radioterapia adyuvante procede de tres ensayos aleatorizados que comparan radioterapia adyuvante frente a observación (Tabla 13), objetivando una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo libre de recaída bioquímica a 10 años a favor del brazo intervencionista. Una consideración a estos resultados sería que el grupo que más se beneficia de este tratamiento es el grupo de bajo riesgo. Estos pacientes ya tienen per se un pronóstico excelente aún sin tratamiento, por lo que se podría estar sobretratando a este grupo²⁴⁶. Por otro lado, los pacientes de alto riesgo necesitarían un rescate precoz

y agresivo²⁴⁷, por lo que lo relevante sería identificar qué pacientes se beneficiarán de someterse a radioterapia adyuvante.

Actualmente hay en curso tres ensayos clínicos randomizados (RADICALS, RAVES y GETUG 17) que comparan el papel de la radioterapia adyuvante frente a la radioterapia de rescate precoz asociada a TDA en pacientes intervenidos de prostatectomía radical con factores pronósticos desfavorables, cuyos resultados se estiman entre 2021 y 2026 y arrojarán información sobre la actitud terapéutica más adecuada.

10.2. Tratamiento del fallo bioquímico

Dada la historia natural del cáncer de próstata, diversos estudios han intentado identificar los factores de riesgo para el desarrollo de metástasis en pacientes que experimentan fallo bioquímico tras PR. Un tiempo de duplicación de PSA inferior a tres meses, la presencia de invasión de las vesículas seminales (pT3b), un grado de Gleason 8-10, o tiempo de recurrencia de PSA inferior a 3 años tras la cirugía se relacionan de manera estadísticamente

Tabla 13. Ensayos fase III del papel de la radioterapia adyuvante tras prostatectomía radical

Estudio	N	Criterios de inclusión	Randomización	Definición de RB (ng/ml)	Mediana de seguimiento (meses)	Tiempo libre de RB a 10 años	Supervivencia global
SWOG 8794 2009 ²⁴⁸	431	pT3 cN0 ± MQP	60-64 Gy vs. Observación	> 0.4	152	53% vs. 30% (p < 0.05)	10 años: 74% vs. 66%
EORTC 22911 2012 ²⁴⁹	1,005	pT3 ± MQP pN0 pT2 MQP pN0	60 Gy vs. Observación	> 0.2	127	60.6% vs. 41% (p < 0.001)	81% vs. 77% (SDES)
ARO 96-02 2014 ²⁵⁰	388	pT3(± MQP) pN0 PSA post-PR indetectable	60 Gy vs. Observación	> 0.05 + confirmación	112	56% vs. 35% (p = 0.0001)	10 años: 82% vs. 86% (SDES)

RB: recurrencia bioquímica. MQP: márgenes quirúrgicos positivos. PR: prostatectomía radical. SDES: sin diferencias estadísticamente significativas.

significativa con un mayor riesgo de desarrollar metástasis²³. Las alternativas de tratamiento ante un fallo bioquímico incluyen la radioterapia externa, la hormonoterapia (TDA) y la actitud expectante. Tanto el tipo de tratamiento como cuándo realizarlo siguen siendo un tema de controversia²³.

En este punto es importante destacar el papel de la radioterapia en dos escenarios muy distintos.

1. Persistencia de PSA tras la prostatectomía radical.
2. Recurrencia de PSA tras la prostatectomía radical.

En primer lugar, aquellos pacientes con persistencia de enfermedad tras ser sometidos a prostatectomía radical, es decir con PSA tras la cirugía $>0,1\text{ng/ml}$. Entre el 5 y el 20% de los pacientes sometidos a PR presentan una persistencia de enfermedad²³. El beneficio de la radioterapia en pacientes con persistencia de PSA tras la PR no está claro debido a la falta de ensayos clínicos randomizados, sin embargo, los estudios disponibles abalan unos mejores resultados oncológicos a largo plazo en aquellos pacientes que reciben tratamiento con radioterapia.

Datos recientes de Preisser y cols.⁹⁰ compararon los resultados oncológicos de pacientes con persistencia de PSA sometidos a radioterapia frente a observación, demostrando que la persistencia de PSA se consideró un predictor independiente de metástasis (HR: 3,59, $p < 0,001$), muerte global (HR: 1,86, $p < 0,001$) y muerte causa-específica (HR: 3,15, $p < 0,001$).

Choo y cols.²⁵¹ estudiaron el papel de dos años de hormonoterapia tras la radioterapia postoperatoria inmediata en el lecho prostático en pacientes con factores patológicos desfavorables. Incluyeron un total de 78 pacientes, entre los cuales 29 presentaban persistencia de PSA. Observaron un tiempo libre de progresión superiores a los hallados en los estudios EORTC y SWOG (Tabla

13) y describen que la adición de hormonoterapia podría relacionarse con el incremento del tiempo libre de progresión obtenido en el estudio.

El ensayo GETUG-22 (Fase II)²⁵² comparó dos brazos, radioterapia frente a radioterapia más hormonoterapia, en pacientes con persistencia de PSA post-PR (PSA entre 0.2-2.0 ng/ml). Se ha publicado la buena tolerancia del tratamiento combinado pero actualmente sigue pendiente la publicación de los resultados oncológicos.

Los datos disponibles en las Guías Europeas de Urología recientes (2019) sugieren que los pacientes con persistencia de PSA después de la PR pueden beneficiarse de un tratamiento multimodal precoz con radioterapia y hormonoterapia.

En segundo lugar se encuentran los pacientes con recurrencia bioquímica, es decir que, tras un PSA indetectable después la cirugía debutan con ascenso progresivo de PSA hasta presentar dos determinaciones $\geq 0,2$ ng/ml.

Las Guías Europeas de Urología²³ han clasificado a los pacientes con recurrencia bioquímica en 2 grupos de riesgo considerando el riesgo de desarrollo de metástasis, de supervivencia global y muerte cáncer específica:

- Bajo riesgo: pacientes con tiempo de duplicación del PSA >1 año y grado de Gleason <8 (4+4).
- Alto riesgo: pacientes con tiempo de duplicación del PSA ≤ 1 año o grado de Gleason ≥ 8 (4+4).

La radioterapia de rescate precoz (con PSA $<0,5$ ng/mL) ofrece la posibilidad de curación en esta situación y ha demostrado ser eficaz principalmente en pacientes con un tiempo de duplicación de PSA corto²⁴⁷. Por tanto, aunque la

radioterapia se indicaría tras 2 determinaciones consecutivas por encima de 0,2 ng/ml, no se debe retrasar este tratamiento de rescate ya que los estudios objetivan una mejor respuesta a la radioterapia si esta se aplica con niveles de PSA <0,5 ng/ml frente a cifras superiores. Boorjian y cols.²⁵³ publicaron una reducción del 75% en el riesgo de progresión sistémica con la radioterapia de rescate, al comparar 856 pacientes sometidos a radioterapia frente a 1,801 pacientes sin radioterapia.

A pesar de la indicación de radioterapia de rescate, una estrategia de “wait and see” “esperar y ver” sigue siendo una opción plausible en pacientes con tiempo de duplicación de PSA >1 año, recurrencia bioquímica > 3 años tras la cirugía, <pT3a, grado de Gleason $\leq 7(4+3)$ ²⁵⁴.

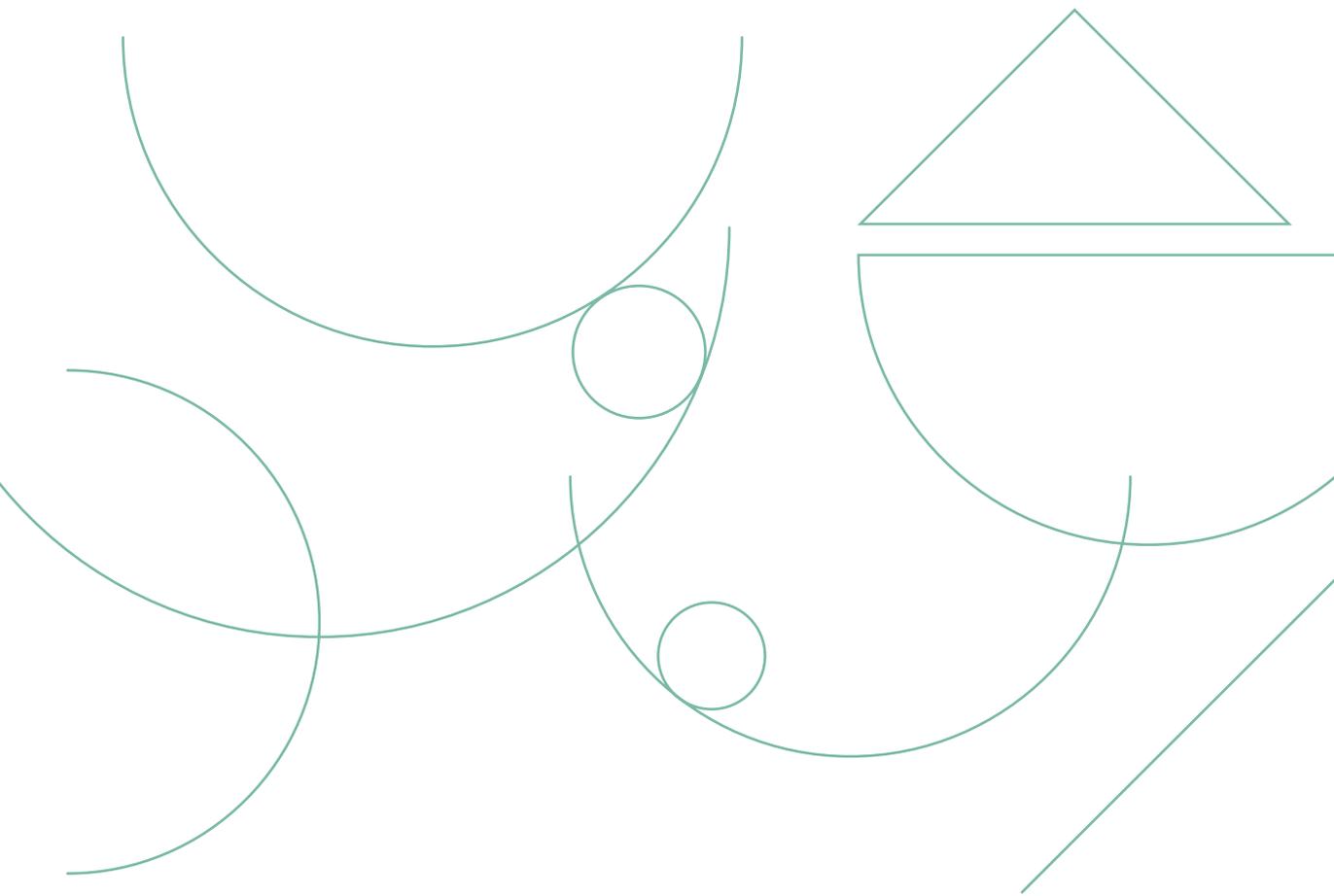
En relación a la hormonoterapia como tratamiento exclusivo de rescate, no hay recomendaciones con evidencia A sobre el manejo en pacientes asintomáticos no-metastásicos con recurrencia bioquímica tras PR. Las Guías Clínicas Europeas no recomiendan tratamiento con TDA en pacientes que tengan un tiempo de duplicación del PSA > 12 meses.

Clásicamente, a los pacientes con recurrencia bioquímica y esperanza de vida inferior a 10 años se les ha planteado iniciar tratamiento con TDA, estando en controversia el momento y el nivel de PSA a partir del cual se debería iniciar la TDA. Entre las actitudes clásicas utilizadas en la práctica clínica encontramos:

- Instauración de TDA precoz (al diagnosticar la recaída bioquímica con el paciente asintomático) y mantenerla de manera indefinida.
- Hormonoterapia intermitente, que se puede plantear en pacientes con PSA <10 ng/ml y tiempo de duplicación de PSA >12 meses.
- Conducta expectante e iniciar TDA cuando se objetive progresión clínica.

Capítulo II

Hipótesis y objetivos



Hipótesis

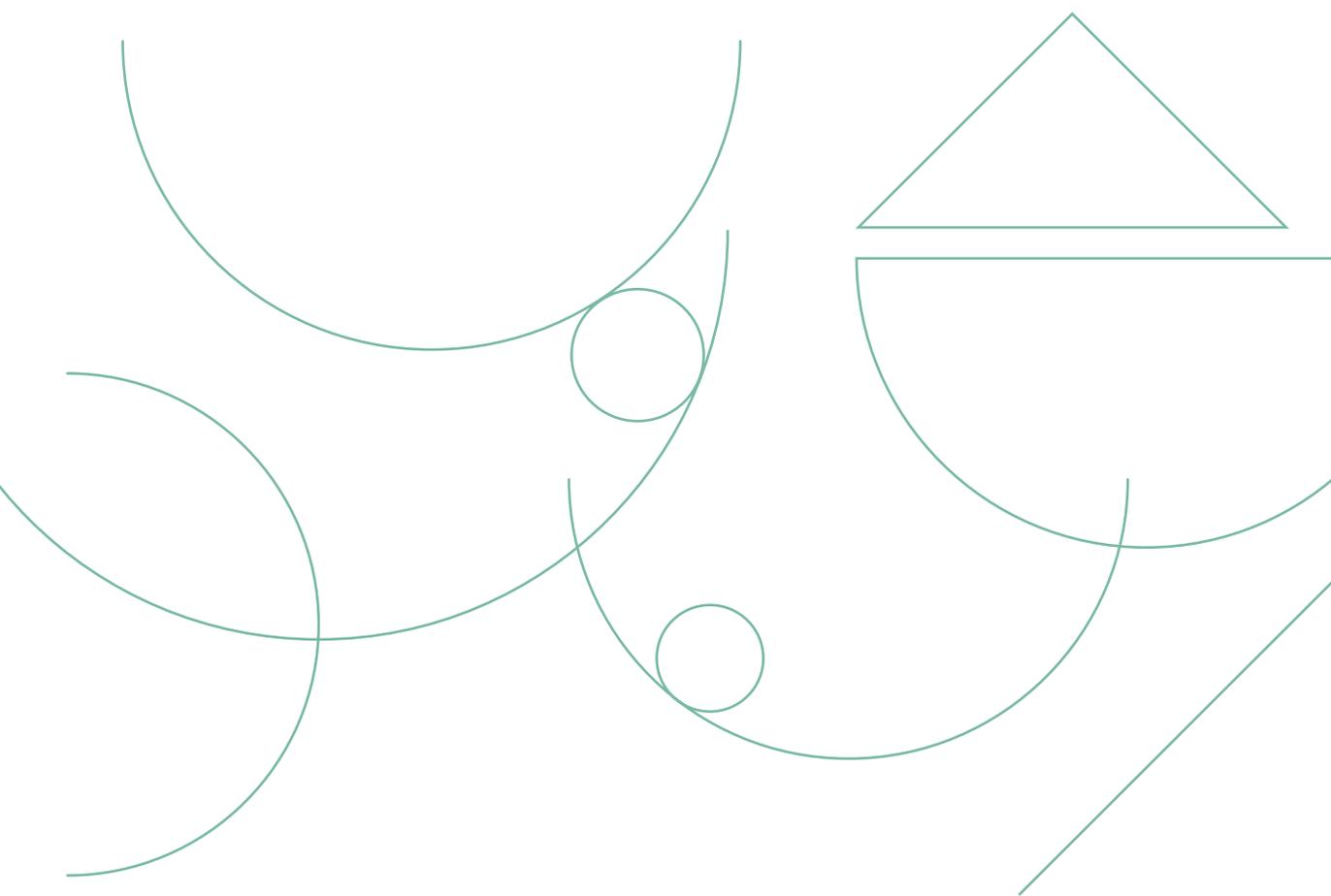
El conocimiento de los procesos relacionados con la inflamación, la diseminación tumoral y la expresión de oncoproteínas, puede incrementar la capacidad predictiva de los factores clásicos de pronóstico en pacientes con cáncer de próstata localizado, sometidos a cirugía radical en el Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (HUGCDN).

Objetivos:

1. Analizar la capacidad predictiva de los factores pronósticos clásicos en pacientes con cáncer de próstata localizado sometidos a prostatectomía en el HUGCDN.
2. Analizar si la presencia de invasión perineural en la biopsia transrectal de próstata y/o en la pieza quirúrgica de prostatectomía radical constituye un factor pronóstico relevante de fallo bioquímico.
3. Definir el papel de los marcadores inflamatorios séricos, en el momento del diagnóstico del cáncer de próstata, como factor predictivo de recaída bioquímica asociado a los factores pronósticos clásicos.
4. Valorar en el cáncer de próstata localizado el papel de MVP en la reparación del ADN y progresión tumoral, y la proliferación celular mediante la expresión de Ki-67, ambos estudiados en la pieza de prostatectomía radical, y su relación con otras variables clínicas y pronósticas.

Capítulo III

Cáncer de próstata tratado mediante prostatectomía radical: factores pronósticos clásicos y resultados oncológicos



Capítulo III. Cáncer de próstata tratado mediante prostatectomía radical: factores pronósticos clásicos y resultados oncológicos

1. Resumen	87
2. Introducción	90
3. Material y Métodos	92
3.1. Pacientes	92
3.2. Información recogida de los pacientes	93
3.2.1. Datos clínicos.....	93
3.2.2. Datos quirúrgicos	94
3.2.3. Datos histológicos de la pieza de prostatectomía radical.....	94
3.3. Datos de seguimiento	95
3.4. Análisis estadístico.....	96
4. Resultados	98
4.1. Cumplimiento del protocolo y pacientes excluidos del estudio.....	98
4.2. Características clínicas de los pacientes incluidos.....	100
4.3. Características del tratamiento quirúrgico.....	101
4.4. Características patológicas de la pieza de prostatectomía radical.....	102
4.5. Seguimiento	104
4.5.1. Resultados oncológicos inmediatos. Persistencia bioquímica	105
4.5.2. Recurrencia bioquímica.....	108

4.5.3. Análisis de los pacientes candidatos a radioterapia postoperatoria de la serie global	115
4.5.4. Análisis de la serie según el Modelo pronóstico CAPRA – S (Cancer of the Prostate Risk Assessment Post Surgical)	119
4.5.5. Recaída clínica y supervivencia de la serie	120
5. Discusión	123

1. Resumen

Introducción: El carcinoma de próstata es un tumor con una elevada prevalencia en los varones y supone la segunda causa de muerte relacionada con cáncer. Entre las herramientas de las que disponemos para su tratamiento se encuentra la prostatectomía radical. El objetivo de este capítulo es analizar la capacidad predictiva de los factores pronósticos clásicos en pacientes con cáncer de próstata localizado sometidos a prostatectomía en el HUGCDN.

Material y Métodos: Entre junio de 2004 y diciembre de 2015 se analizaron de manera retrospectiva los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico por cáncer de próstata en un único centro, siendo los datos cedidos del registro de las piezas quirúrgicas del Servicio de Anatomía patológica y previa autorización del Comité Ético del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Como criterios de inclusión estos pacientes debían tener un estadiaje clínico que incluyera el tacto rectal, el PSA al diagnóstico y el grado de Gleason de la biopsia. Se excluyen aquellos pacientes que hubieran recibido cualquier tratamiento asociado a la cirugía. Se estudia la relación de los factores pronósticos clásicos clínicos (PSA, estadio clínico, grado de Gleason de la biopsia y grupos de riesgo clínico según la clasificación de D'Amico modificada) y postquirúrgicos (estadio patológico, grado de Gleason de la pieza de prostatectomía, márgenes quirúrgicos, grupos de riesgo postoperatorio)

con los resultados oncológicos a corto y largo plazo. El programa estadístico utilizado fue SPSS v.21.

Resultados: En ese periodo de tiempo se realizaron 531 prostatectomías, cumpliendo 479 pacientes con los criterios de inclusión para el estudio. La media de PSA fue de 8,04 ng/ml ($\pm 4,14$), 279 pacientes (58,8%) presentaban enfermedad no palpable (T1c), y 186 pacientes (38,8%) se diagnosticaron como T2, siendo el grado de Gleason 6 (3+3) el más frecuente (322 pacientes, 68,5%). Se clasificaron en grupos de riesgo clínico: bajo riesgo (180 pacientes, 37,6%), intermedio (234 pacientes, 48,9%) y alto riesgo (65 pacientes, 13,6%). Tras prostatectomía radical 309 pacientes (64,5%) presentaron enfermedad organoconfinada (pT2), 190 pacientes (39,7%) márgenes quirúrgicos positivos y el grado de Gleason más frecuente fue 7 (3+4) en 219 pacientes (45,7%). Con una mediana de seguimiento de 85 meses (13-153), se objetivaron 119 (24,8%) fallos bioquímicos, en 44 pacientes (9,2%) por persistencia de enfermedad tras la cirugía y en 75 pacientes (15,7%) por recaída bioquímica a largo plazo. La supervivencia actuarial libre de fallo bioquímico a los 5 y 10 años fue de 79,7% ($\pm 1,9$) y 67,1% ($\pm 2,9$) respectivamente. El análisis multivariante mostró que los factores clínicos relacionados con el fallo bioquímico, fueron el PSA ($p=0,001$) y el grado de Gleason de la biopsia ($p=0,002$) y entre las variables patológicas el grado de Gleason ($p < 0,001$), los márgenes quirúrgicos ($p < 0,001$) y el estadio patológico ($p=0,045$).

Conclusiones: El estadio patológico, el grado de Gleason y los márgenes quirúrgicos se confirman como los factores pronósticos más importantes de fallo bioquímico tras una cirugía radical con intención curativa en nuestra serie. Sin embargo, se ha objetivado la escasa correlación entre el estadio inicial prequirúrgico y el diagnóstico anátomo-patológico de la pieza de prostatectomía radical, tanto en aspectos clínicos como histológicos, por

lo que resultan necesarias más armas diagnósticas con las que mejorar la estadificación clínica.

La RMN multiparamétrica y un patólogo especializado en patología prostática podrían contribuir a mejorar el estadiaje prequirúrgico y a la selección de tratamiento en este subgrupo de pacientes.

2. Introducción

El cáncer de próstata es el tumor no cutáneo más común en varones. Se estima que en 2008 fueron diagnosticados 164.690 casos en el mundo, situándose como la segunda causa de mortalidad por cáncer en varones tras el cáncer de pulmón⁹. El diagnóstico de cáncer de próstata se realiza habitualmente ante elevaciones anómalas del PSA (80%) y/o un tacto rectal patológico a la exploración física (20%), siendo lo más frecuente (90%) que el diagnóstico se realice en un estadio localizado, y que la mayoría de los pacientes estén asintomáticos. En estos casos, la prostatectomía radical es considerada el tratamiento estándar en numerosas guías clínicas. Sin embargo, para estimar el pronóstico del paciente y establecer la estrategia terapéutica y de seguimiento de forma individualizada es fundamental poder clasificar a los pacientes en grupos de riesgo clínico, usando los criterios de la clasificación de D'Amico(1998)modificado⁴² o de la NCCN²⁵⁵, entre otras. Para la clasificación de D'Amico se tienen en cuenta el valor del PSA al diagnóstico, el estadio clínico y el grado de Gleason de la biopsia. Por otro lado, el grado de Gleason de la pieza de prostatectomía radical, la presencia de extensión extraprostática, la afectación de las vesículas seminales, la afectación ganglionar, así como los márgenes quirúrgicos, son conocidos factores pronósticos postquirúrgicos de fracaso bioquímico^{52,256}. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes se realiza mediante determinación rutinaria del PSA y tacto rectal. Este

seguimiento es fundamental para valorar las complicaciones asociadas a la prostatectomía y para la detección precoz de recaídas, lo que nos permitirá ofrecer un tratamiento de rescate de manera precoz.

El objetivo de este capítulo es analizar la capacidad predictiva de los factores pronósticos clásicos en pacientes con cáncer de próstata localizado sometidos a prostatectomía en el HUGCDN. Además, se analizarán los pacientes con criterios de radioterapia adyuvante y según los criterios de CAPRA-S score para evaluar su capacidad predictiva de fallo bioquímico en nuestra serie.

3. Material y Métodos

3.1. Pacientes

Se revisaron de manera retrospectiva las prostatectomías radicales registradas en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín entre el 1 de junio de 2004 y el 31 de diciembre de 2015. Los criterios de inclusión en nuestro estudio fueron pacientes con diagnóstico de carcinoma de próstata mediante biopsia transrectal, incluido el grado de Gleason, estadiaje clínico mediante el tacto rectal y ecografía y el PSA. Se excluyeron los pacientes que no cumplían los criterios anteriores, el paciente con ganglios positivos y aquellos con una pérdida de seguimiento en un periodo inferior a 5 años tras la intervención quirúrgica.

La prostatectomía radical fue el tratamiento de elección de estos pacientes y se realizó mediante cirugía abierta a través de una incisión de laparotomía media infraumbilical o mediante un acceso laparoscópico. Se podía realizar preservación de bandeletas neurovasculares uni o bilateral. Se realizó linfadenectomía ilioobturatriz en casos seleccionados.

En nuestra serie, el tratamiento de rescate (por persistencia o por recaída bioquímica) se realizó en función del criterio del urólogo responsable y de las características clínicas del paciente, con la opción de radioterapia de rescate,

terapia hormonal con deprivación androgénica o manejo expectante.

3.2. Información recogida de los pacientes

3.2.1. Datos clínicos

- Edad
- Antígeno prostático específico (PSA): se recogió el PSA que justifica al urólogo la realización de la biopsia transrectal de próstata. También fueron recogidos el PSA libre y Cociente de PSA cuando estos estuvieron disponibles.
- Tacto rectal (Tr): Se utilizan los criterios TNM de la 7ª edición para la estadificación. Para la codificación en las historias clínicas del estadio clínico se tuvo en cuenta que aquellas descripciones como “próstata de consistencia indurada” se consideró como un estadio clínico T1c salvo que se reflejara lo contrario. En los casos que se describía literalmente próstata sospechosa de malignidad, si en la descripción se presentaba como nódulo sospechoso de malignidad en un determinado lóbulo sin concretar la zona del mismo se consideró como un estadio clínico T2b.
- Ecografía transrectal de próstata: Se describen las características de la zona periférica y zona central prostática, las vesículas seminales y si la vejiga presentaba una repleción adecuada para su valoración. Se describen las lesiones ecográficas sospechosas de malignidad. En caso de no objetivar o describir claramente lesiones se consideró T1c. Las biopsias sistemáticas se realizaron mediante ecografía transrectal.
- Anatomía patológica de la biopsia: se recogieron datos en relación con el número de cilindros recogidos por biopsia. Dentro de la descripción de la anatomía patológica se tuvo en cuenta:
 - Grado de Gleason.
 - Presencia o no de invasión perineural. En caso de no estar des-

critico en el informe de anatomía patológica se consideraba como ausencia de invasión perineural.

- Tomografía axial computerizada de abdomen y pelvis y gammagrafía ósea: se realizó a todos aquellos pacientes con un PSA por encima de 20ng/ml.
- Se realiza la subdivisión de los pacientes en grupos de riesgo en función de parámetros clínicos según los criterios de riesgo de D'Amico modificada (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación en grupos de riesgo clínico.

Variables	Bajo Riesgo	Riesgo Intermedio	Alto Riesgo
PSA (ng/ml)	<10	10 - 20	>20
Estadio clínico	≤T2a	T2b	≥T2c
Grado de Gleason	≤6	7	≥8

3.2.2. Datos quirúrgicos:

- Fecha de cirugía.
- Tipo de cirugía: intervención vía laparoscópica o abierta.
- Preservación de bandeletas: si se preservó durante el acto quirúrgico las bandeletas neurovasculares y si esta fue bilateral o unilateral.
- Linfadenectomía: si fue realizada o no.

3.2.3. Datos histológicos de la pieza de prostatectomía radical:

- Grado de Gleason de la pieza quirúrgica.
- Estadio patológico tumoral (pT).
- Estadio patológico ganglionar (pN).
- Márgenes quirúrgicos: se denomina R0 si los márgenes son negativos y

R1 si hay márgenes afectados ya sea unifocal o multifocal.

- Presencia o ausencia de invasión perineural.

La subdivisión de los pacientes en grupos de riesgo en función de parámetros histológicos de la pieza de prostatectomía radical se realizó siguiendo las directrices de la tabla 2.

Tabla 2. Clasificación en grupos de riesgo patológico.

Variables	Bajo Riesgo	Riesgo Intermedio	Alto Riesgo
Estadio patológico	pT2	pT2	pT3
Gleason	≤6	7	≥8
Márgenes quirúrgicos	Negativos	Negativos	Positivos

3.3. Datos de seguimiento:

El protocolo de seguimiento se basó en una determinación de PSA cada 6 meses durante los 3 primeros años y posteriormente determinaciones anuales. Se define como persistencia de la enfermedad los pacientes que presentaron un PSA por encima de 0,1 ng/ml en la primera determinación postcirugía. Se define recurrencia bioquímica como un ascenso progresivo del PSA, en dos determinaciones consecutivas por encima de 0,2 ng/ml.

Tanto los pacientes con persistencia de enfermedad como aquellos con una recurrencia bioquímica se consideraron como fracaso del tratamiento primario (prostatectomía radical) y se englobaron en la definición de **fallo bioquímico**. Se analiza la relación de la persistencia y de la recaída bioquímica con los factores pronósticos clásicos.

Se realiza un análisis de los pacientes candidatos a radioterapia postoperatoria de la serie global según los factores pronósticos desfavorables clásicos (grado de Gleason ≥8 , pT3 y márgenes quirúrgicos positivos) y según los criterios del

modelo pronóstico de recurrencia bioquímica CAPRA-S score (Cancer of the Prostate Risk Assessment post Surgical)⁴⁷ para evaluar su capacidad predictiva de fallo bioquímico.

Se evalúa la recaída clínica a largo plazo y se analiza la supervivencia tanto global como cáncer específica.

3.4. Análisis estadístico

La medida de tendencia central y de dispersión utilizada para expresar los resultados de las variables cuantitativas ha sido la media o mediana y la desviación estándar o rango intercuartílico [25 - 75] respectivamente. Como test paramétrico para comparar las medias de dos muestras independientes se ha utilizado la t de student. Cuando se han comparado de forma paramétrica las medias de 3 o más muestras independientes se ha usado ANOVA de un factor.

Como test no paramétrico equivalente a la t de Student se utilizó el test de la U de Mann - Whitney. Y como sustituto no paramétrico de ANOVA de un factor se ha utilizado el test de Kruskal - Wallis con corrección de Bonferroni para corregir los contrastes de hipótesis hechos dentro de los subgrupos.

Para comparar los porcentajes de las variables categóricas con la finalidad de ver si existe asociación entre ellas se ha usado como prueba de contraste de hipótesis el test de ji-cuadrado (χ^2) de Pearson. El valor de la p que se ha tomado como referencia fue $p < 0,05$. Cuando ha procedido se muestra el valor de la p correspondiente al test de Fisher.

Para comparar el grado de concordancia entre el Grado de Gleason de la biopsia y el Grado de Gleason de la pieza, así como el grado de concordancia con los grupos de riesgo clínico y patológicos se utilizó el Índice de Kappa simple junto a sus intervalos de confianza al 95%.

Para el análisis multivariante entre persistencia y su asociación con variables predictivas de la misma se realizó mediante un análisis multivariado de regresión logística.

En el caso de la recurrencia bioquímica, el efecto independiente de las variables predictivas sobre la tasa de ocurrencia del eventos se realizó mediante una Regresión de Cox.

Se realizó un análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan – Meier. La comparación de las curvas de supervivencia se hizo mediante el test de Log – Rank.

4. Resultados

4.1. Cumplimiento del protocolo y pacientes excluidos del estudio.

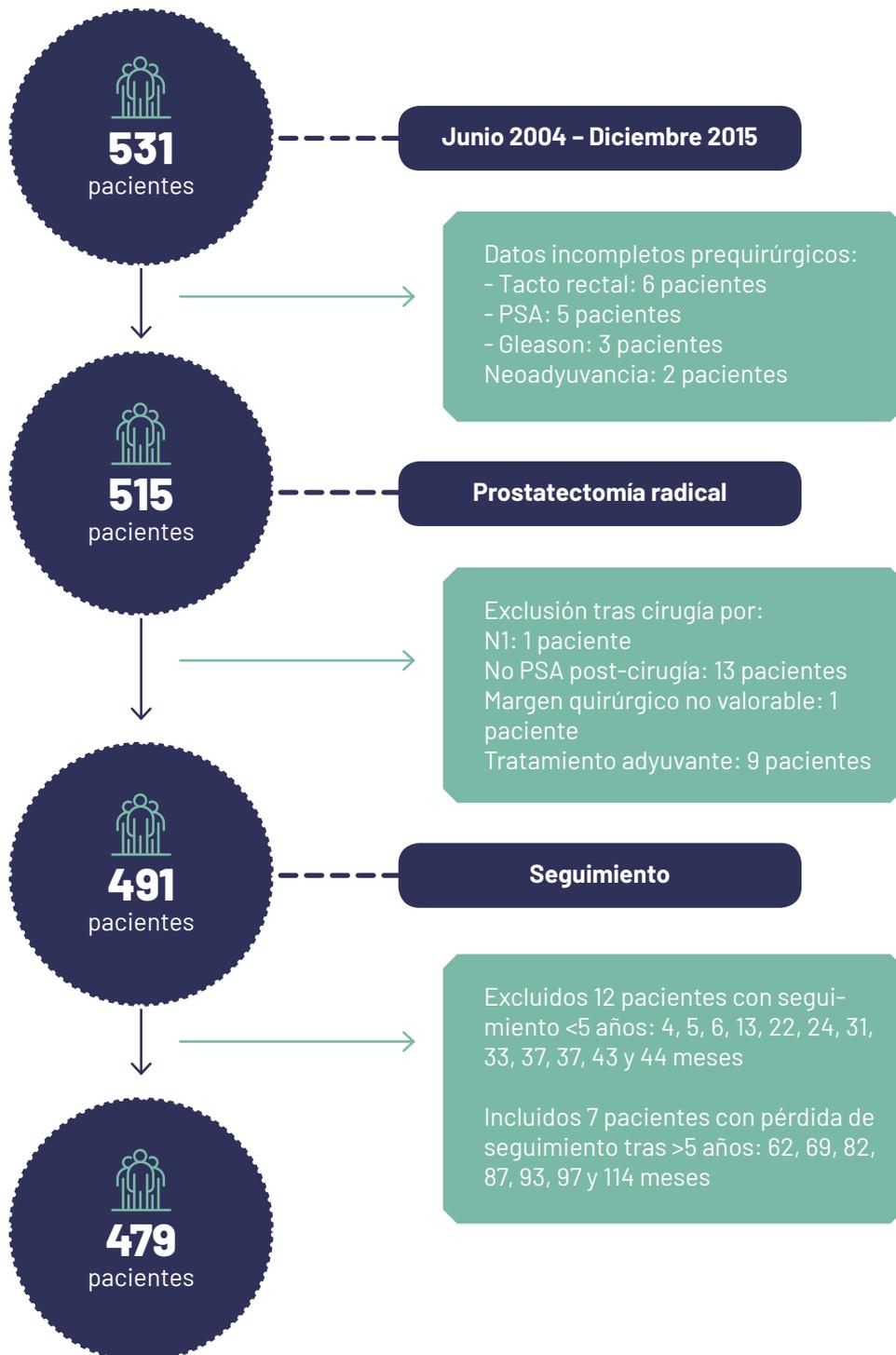
Se registraron 531 pacientes intervenidos mediante prostatectomía radical entre junio 2004 y diciembre 2015. El seguimiento fue cerrado a fecha de Mayo de 2017.

Inicialmente, 14 pacientes fueron eliminados del análisis por falta de datos del estadiaje inicial en la historia clínica (TR: 6 pacientes, PSA: 5 pacientes, Grado de Gleason: 3 pacientes). En dos casos no se cumplió el protocolo por haber recibido tratamiento neoadyuvante con terapia de deprivación androgénica previa a la cirugía.

Tras la cirugía se descartaron 24 pacientes por diferentes motivos: 1 paciente presentó afectación ganglionar en la linfadenectomía obturatriz, 1 paciente presentó un margen quirúrgico no valorable en la pieza quirúrgica, 9 pacientes recibieron radioterapia adyuvante postoperatoria y 13 pacientes por carecer de PSA postquirúrgico.

Doce pacientes fueron excluidos del análisis debido a que dejaron de acudir a revisiones en los primeros 5 años. De esta manera, finalmente la cohorte evaluable consta de 479 pacientes (tabla 3).

Tabla 3. Diagrama de pacientes incluidos en el estudio.



4.2. Características clínicas de los pacientes incluidos.

La media de edad de la serie fue de 61,27 años (\pm 5,93) y la media de PSA fue de 8,06 ng/ml (\pm 4,14). El estadio clínico T1c en 279 pacientes (58,2 %) y el grado de Gleason 6 (3+3) en la biopsia en 322 pacientes (67,2 %) fueron los hallazgos más frecuentes (Tabla 4).

Según los criterios de D'Amico modificado, 180 pacientes (37,6%) se incluyen en el grupo de bajo riesgo, y 234 pacientes en el riesgo intermedio (48,9%)(Tabla 4).

Tabla 4. Características del paciente al diagnóstico.

Variables n = 479	Media (desv. Tip.)	Mediana (Min. y Máx.)
Edad	61,27(5,93)	62 (41 - 77)
PSA	8,06(4,14)	6,9 (0,6 - 40,4)
	Frecuencia	%
PSA		
< 10 ng/ml	375	78,3
10 - 20 ng/ml	96	20
> 20 ng/ml	8	1,7
Estadio clínico		
T1c	279	58,2
T2a	49	10,2
T2b	99	20,7
T2c	38	7,9
T3	14	2,9
Grado Gleason		
6 (3 + 3)	322	67,2
7 (3 + 4)	102	21,3
7 (4 + 3)	47	9,8
\geq 8	8	1,7
Grupos de riesgo clínico		
Bajo Riesgo	180	37,6
Riesgo Intermedio	234	48,9
Alto Riesgo	65	13,6

4.3 Características del tratamiento quirúrgico.

Las características del tratamiento quirúrgico se describen en la tabla 5. En la mayoría de pacientes se realizó prostatectomía radical laparoscópica (447 pacientes, 93%), y se realizó preservación de bandeletas unilateral o bilateral en 118 casos (24,6%).

Tabla 5. Características del tratamiento quirúrgico.

Variables n = 479	Frecuencia	%
Acceso		
Abierto	32	6,7
Laparoscópico	447	93,3
Linfadenectomía		
Sí	114	23,8
No	365	76,2
Preservación de bandeletas		
Bilateral	83	17,3
Unilateral	35	7,3
No	327	68,3
No reflejado	34	7,1

Se realizó linfadenectomía iliobturatriz en 114 casos. El porcentaje de linfadenectomía realizadas según el grupo de riesgo clínico fue del 8,1% en los pacientes del bajo riesgo, el 32,5% en los pacientes de riesgo intermedio y el 35,4% en el grupo de alto riesgo (Fig. 1).

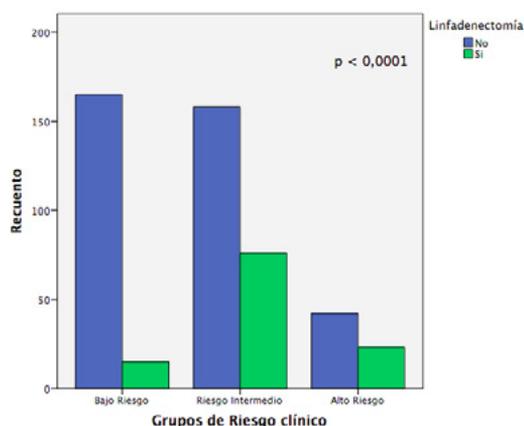


Figura 1. Linfadenectomías realizadas en función del grupo de riesgo de clínico.

4.4. Características patológicas de la pieza de prostatectomía radical.

El 64,5% de los pacientes presentaban un estadio patológico \leq T2c (enfermedad órgano-confinada), el grado de Gleason más frecuente fue el Gleason 7 (3+4), y la presencia de márgenes quirúrgicos positivos alcanzó el 39,7% (tabla 6). Todas las linfadenectomías fueron negativas para malignidad.

Tabla 6. Características de anatomía patológica de la pieza de prostatectomía radical.

Variables n = 479	Frecuencia	%
Estadio patológico		
pT2a	43	9
pT2b	15	3,1
pT2c	251	52,4
pT3a	155	32,4
pT3b	15	3,1
Estadio patológico dicotómico		
Intraprostático \leq pT2c	309	64,5
Extraprostatático \geq pT3a	170	35,5
Grado de Gleason		
6 (3 + 3)	194	40,5
7 (3 + 4)	219	45,7
7 (4 + 3)	49	10,2
\geq 8	17	3,5
Linfadenectomía		
N0	114	100
Márgenes quirúrgicos		
R0	289	60,3
R1	190	39,7
Grupo de riesgo patológico		
Bajo Riesgo	113	23,6
Riesgo Intermedio	103	21,5
Alto Riesgo	263	54,9

Se analizó el grado de concordancia entre parámetros de evaluación clínicos (estadio clínico, el grado de Gleason en la biopsia, PSA y el grupo de riesgo clínico), frente los factores patológicos (estadio, el grado de Gleason y el grupo de riesgo patológico).

Existía una diferencia estadísticamente significativa entre el estadio clínico y patológico ($p=0,007$) de manera que la mayoría presentaba un estadio patológico mayor (Tabla 7). Así, de entre los 279 pacientes clasificados como estadio clínico T1c, 156 pacientes (55,9%) pasaron a pT2c y 76 pacientes (27,2%) a pT3a. De los 38 pacientes con sospecha de T2c clínico, hasta el 47,4 % (18 pacientes) pasó a estadio pT3a.

Tabla 7. Diferencias entre el estadiaje clínico y patológico.

N (%)		Estadio patológico					Total	p 0,007
		pT2a	pT2b	pT2c	pT3a	pT3b		
Estadio clínico	T1c	32 (11,5)	7 (2,5)	156 (55,9)	76 (27,2)	8 (2,9)	279	
	T2a	3 (6,1)	2 (4)	31 (63,3)	10 (20,4)	3 (6,1)	49	
	T2b	6 (6,1)	4 (4)	42 (42,4)	45 (45,5)	2 (2)	99	
	T2c	1 (2,6)	1 (2,6)	18 (47,4)	18 (47,4)	0	38	
	T3	1 (7,1)	1 (7,1)	4 (28,6)	6 (42,9)	2 (14,3)	14	
	Total	43	15	251	155	15	479	

Igualmente el grado de Gleason era mas avanzado en la pieza quirúrgica que en la biopsia (Tabla 8) ($p < 0,001$), con un valor de kappa que muestra una concordancia muy débil entre el Gleason de la biopsia y de la PR (0,26, IC 95% 0,203 – 0,321).

Tabla 8. Diferencias entre grado de Gleason de la biopsia y de la pieza quirúrgica.

N (%)		Grado Gleason Pieza quirúrgica				p <0,001
		≤ 6	7(3+4)	7(4+3)	≥ 8	
Grado Gleason Biopsia	≤ 6	175 (54,3)	130 (40,4)	10 (3,1)	7 (2,2)	322
	7(3+4)	13 (12,7)	67 (65,7)	19 (18,6)	3 (2,9)	102
	7(4+3)	6 (12,8)	20 (42,6)	16 (34)	5 (10,6)	47
	≥ 8	0	2 (25)	4 (50)	2 (25)	8
	Total	194	219	49	17	479

Aproximadamente 2/3 de los casos se clasificaban como grupos de riesgo mas avanzados tras la prostatectomía (p=0,002), objetivándose un grado de concordancia muy débil entre el grupo pre y postquirúrgico, (valor de Kappa = 0,093, IC 95% 0,043 – 0,143)(Tabla 9).

Tabla 9. Diferencias entre grupo de riesgo clínico y patológico.

N (%)		Grupo de riesgo patológico			p 0,002
		Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo	
Grupo de riesgo clínico	Bajo riesgo	60 (33,3)	32 (17,8)	88 (48,9)	180
	Riesgo intermedio	42 (17,9)	59 (25,2)	133 (56,8)	234
	Alto riesgo	11 (16,9)	12 (18,5)	42 (64,6)	65
	Total	113	103	263	479

4.5. Seguimiento

La mediana de seguimiento fue de 85 meses (13 – 153 meses). Los hallazgos se desglosaron en resultados oncológicos inmediatos y a largo plazo.

4.5.1. Resultados oncológicos inmediatos. Persistencia bioquímica.

Cuarenta y cuatro pacientes (9,2%) presentaron persistencia de enfermedad por PSA tras la cirugía superior a 0,1 ng/ml.

El valor de PSA y el Gleason precirugía se relacionaron con la persistencia en el análisis univariante de manera estadísticamente significativa ($p=0,001$ y $p=0,051$, respectivamente). El 37,5% de los pacientes con PSA >20 y el 22,2% de los con grado de Gleason ≥ 8 presentaron persistencia de la enfermedad. No se observó relación con otras variables clínicas ni con los grupos de riesgo clínicos (Tabla 10).

Tabla 10. Relación entre la persistencia de la enfermedad y las variables al clínicas.

Persistencia n = 44	Persistencia (%)	p
Edad, mediana (min. - máx.)	62 (46 - 70)	0,851
PSA		0,001
< 10 ng/ml	26 / 375 (6,9)	
10 - 20 ng/ml	15 / 96 (15,6)	
> 20 ng/ml	3 / 8 (37,5)	
Estadio clínico		0,522
T1c	25 / 279 (9)	
T2a	5 / 49 (10,2)	
T2b	12 / 99 (12,1)	
T2c	2 / 38 (5,3)	
Grado de Gleason		0,051
6 (3 + 3)	22 / 322 (6,8)	
7 (3 + 4)	14 / 102 (13,7)	
7 (4 + 3)	6 / 47 (12,8)	
≥ 8	2 / 8 (22,2)	
Grupos de riesgo clínico		0,194
Bajo Riesgo	11 / 180 (6,1)	
Riesgo Intermedio	26 / 234 (11,1)	
Alto Riesgo	7 / 65 (10,8)	

Cuando se realiza el análisis univariante entre persistencia de enfermedad y las variables patológicas se objetiva una relación estadísticamente significativa con el estadiaje patológico ($p < 0,001$) y con la situación de los márgenes quirúrgicos ($p < 0,001$). Se objetiva una relación significativa con los grupos de riesgo definidos postcirugía ($p = 0,001$) (Tabla 11). No existe relación con la preservación de bandeletas ni con el Gleason postquirúrgico.

Tabla 11. Relación entre la persistencia de la enfermedad y las variables quirúrgicas y patológicas.

Persistencia n = 44	Persistencia (%)	p
Preservación de Bandeletas		0,463
Bilateral o Unilateral	13 / 118 (11,01)	
No o no datos	31 / 361 (8,58)	
Estadio patológico		< 0,001
pT2a	3 / 43 (7)	
pT2b	1 / 15 (6,7)	
pT2c	17 / 251 (6,8)	
pT3a	16 / 155 (10,3)	
pT3b	7 / 15 (46,7)	
Grado de Gleason		0,151
6 (3 + 3)	15 / 194 (7,7)	
7 (3 + 4)	19 / 219 (8,7)	
7 (4 + 3)	6 / 49 (12,2)	
≥8	4 / 17 (19)	
Márgenes quirúrgicos		< 0,001
R0	14 / 289 (4,8)	
R1	30 / 190 (15,8)	
Grupos de riesgo patológico		0,001
Bajo Riesgo	7 / 113 (6,2)	
Riesgo Intermedio	2 / 103 (1,9)	
Alto Riesgo	35 / 263 (13,3)	

El análisis multivariante de los factores clínicos establece que el PSA al diagnóstico ($p = 0,001$) y grado de Gleason 7 (3+4) se consideraron factores pronósti-

cos de persistencia (Tabla 12). Y en el análisis multivariante teniendo en cuenta los datos tras la prostatectomía radical, se muestra el PSA inicial ($p=0,001$) y los márgenes quirúrgicos ($p=0,002$) como factores pronósticos independientes de persistencia de la enfermedad (Tabla 13).

Tabla 12. Análisis multivariante de los factores pronósticos clínicos clásicos en relación con la persistencia de enfermedad.

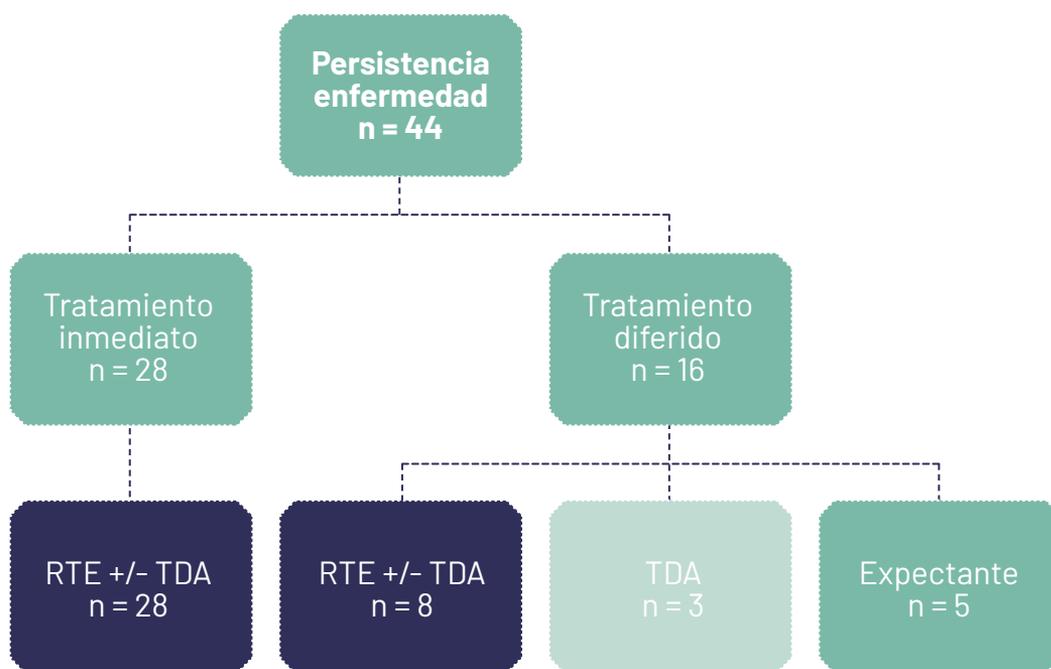
Variables	Persistencia bioquímica		
	HR	(IC 95%)	p
Edad	1,004	0,950 - 1,062	0,887
PSA	1,117	1,048 - 1,191	0,001
Estadio clínico			
≤ T2a			ref
T2b	1,403	0,669 - 2,942	0,370
≥ T2c	0,264	0,057 - 1,229	0,090
Grado de Gleason			
≤ 6			ref
7 (3+4)	2,218	1,062 - 4,627	0,034
7 (4+3)	2,053	0,752 - 5,604	0,160
≥ 8	4,327	0,764 - 24,522	0,098

Tabla 13. Análisis multivariante de los factores pronósticos clásicos clínico-patológicos en relación con persistencia de enfermedad.

Variables	Persistencia bioquímica		
	HR	(IC 95%)	p
Edad	1,008	0,953 - 1,066	0,782
PSA	1,097	1,029 - 1,169	0,004
Preservación de bandeletas	0,615	0,292 - 1,294	0,201
Estadio patológico	1,396	0,696 - 2,798	0,347
Grado de Gleason			
≤ 6			ref
7 (3+4)	0,810	0,382 - 1,718	0,583
7 (4+3)	1,505	0,524 - 4,321	0,448
≥ 8	2,010	0,498 - 8,116	0,327
Márgenes quirúrgicos	3,153	1,547 - 6,429	0,002

En la Tabla 14 se resumen los diferentes tratamientos que recibieron los 44 pacientes con persistencia de enfermedad tras prostatectomía. Se realizó radioterapia postoperatoria inmediata en 28 pacientes, 6 de ellos asociada a TDA. Se realizó tratamiento diferido en 11 pacientes, (8 pacientes con RTE ± TDA y 3 pacientes exclusivamente con TDA). Cinco de los pacientes no recibieron ningún tratamiento activo (conducta expectante) por aumentos intermitentes del PSA (1 paciente de bajo riesgo, 3 de riesgo intermedio y 1 de alto riesgo).

Tabla 14. Tratamiento recibido en pacientes con persistencia.



4.5.2 Recurrencia bioquímica.

Se analizó la evolución de los 435 pacientes con PSA indetectable tras PR. Con una mediana de seguimiento de 85 meses (13 – 153 meses), 75 pacientes (15,75%) presentaron recurrencia bioquímica. La supervivencia libre de recaída bioquímica de este subgrupo a 5 y 10 años fue de 87,8% ($\pm 1,7$) y 74% ($\pm 3,1$), respectivamente.

En el análisis univariante dentro de las variables clínicas tanto el PSA ($p=0,009$), el estadio clínico ($p=0,006$), como el grado de Gleason de la biopsia ($p=0,004$) se asociaron al riesgo de recurrencia bioquímica, y entre las variables patológicas lo hicieron el estadio patológico ($p=0,001$), el grado de Gleason ($p=0,001$) y los márgenes quirúrgicos ($p<0,001$) (Tabla 15 y 16).

Tabla 15. Tasas crudas de la relación entre la recurrencia bioquímica y las variables al clínicas.

Variables n = 435 (%)	Recurrencia bioquímica n = 75 (%)	P
Edad, mediana (min. - máx.)	62 (41 - 77)	0,409
PSA		0,009
< 10 ng/ml	52 / 349 (14,9)	
10 - 20 ng/ml	23 / 81 (28,4)	
> 20 ng/ml	0 / 5 (0,0)	
Estadio clínico		0,006
T1c	32 / 254 (12,6)	
T2a	12 / 44 (27,3)	
T2b	17 / 87 (19,5)	
T2c	8 / 36 (22,2)	
T3	6 / 14 (42,9)	
Grado de Gleason		0,004
6 (3 + 3)	39 / 300 (13,0)	
7 (3 + 4)	21 / 88 (23,9)	
7 (4 + 3)	13 / 41 (31,7)	
≥ 8	2 / 6 (33,3)	
Grupos de riesgo clínico		0,001
Bajo Riesgo	38 / 298 (12,8)	
Riesgo Intermedio	25 / 131 (26,7)	
Alto Riesgo	2 / 6 (33,3)	

Tabla 16. Tasas crudas de la relación entre la recurrencia bioquímica y las variables quirúrgicas y patológicas.

Variables n = 435 (%)	Recurrencia bioquímica n = 75 (%)	P
Preservación de Bandeletas		0,378
Bilateral o Unilateral	21 / 105 (20,0)	
No o no datos	54 / 330 (16,4)	
Estadio patológico		0,014
pT2a	6 / 40 (15,0)	
pT2b	2 / 14 (14,3)	
pT2c	29 / 234 (12,4)	
pT3a	25 / 139 (25,2)	
pT3b	3 / 8 (37,5)	
Estadio patológico dicotómico pT2 vs pT3		0,001
pT2	37 / 288 (12,8)	
pT3	38 / 147 (25,9)	
Grado de Gleason		0,001
6 (3 + 3)	19 / 179 (10,6)	
7 (3 + 4)	37 / 200 (18,5)	
7 (4 + 3)	14 / 43 (32,6)	
≥8	5 / 13 (38,5)	
Márgenes quirúrgicos		<0,001
R0	30 / 275 (10,9)	
R1	45 / 160 (28,1)	
Grupos de riesgo patológico		<0,001
Bajo Riesgo	5 / 106 (4,7)	
Riesgo Intermedio	14 / 101 (13,9)	
Alto Riesgo	56 / 228 (24,6)	

En el análisis multivariante el grado de Gleason prequirúrgico y postquirúrgico ($p=0,009$) y los márgenes quirúrgicos ($p<0,001$) fueron variables predictivas independientes para la recidiva bioquímica. El estadio patológico mostró una significación marginal ($p=0,053$) (Tabla 17 y 18).

Tabla 17. Análisis multivariante entre recurrencia bioquímica y factores pronósticos clínicos.

Variables	Recurrencia bioquímica		
	HR	(IC 95%)	p
Edad	0,992	0,954 - 1,031	0,674
PSA	1,032	0,981 - 1,085	0,222
Estadio clínico			
≤ T2a			ref
T2b	1,353	0,765 - 2,394	0,298
≥ T2c	1,311	0,706 - 2,436	0,391
Grado de Gleason			
≤ 6			ref
7(3+4)	2,912	1,680 - 5,045	<0,001
7(4+3)	2,867	1,485 - 5,534	0,002
≥ 8	6,344	1,492 - 26,972	0,012

Tabla 18. Análisis multivariante entre recurrencia bioquímica y factores pronósticos clásicos clínico-patológicos.

Variables	Recurrencia bioquímica		
	HR	(IC 95%)	p
Edad	0,993	0,955 - 1,032	0,707
PSA	1,201	0,970 - 1,075	0,426
Estadio patológico	0,624	0,387 - 1,007	0,053
Grado de Gleason			
≤ 6			ref
7(3+4)	0,260	0,094 - 0,718	0,009
7(4+3)	0,504	0,196 - 1,296	0,155
≥ 8	1,293	0,460 - 3,628	0,626
Márgenes quirúrgicos	0,391	0,241 - 0,635	< 0,001

Se realiza el cálculo de las tasas actuariales tanto de parámetros clínicos como patológicos (tabla 19 y 20) y se observa que todos los parámetros se asocian con el riesgo de recurrencia bioquímica de manera significativa.

Tabla 19. Supervivencia libre de recurrencia bioquímica a los 5 y 10 años en función de parámetros clínicos.

Variables	5 años	10 años	Log Rank
Recurrencia bioquímica global (Fig. 2)	87,8 ± 1,7	74,0 ± 3,1	
PSA (Fig. 3)			0,007
<10	89,1 ± 1,8	78,3 ± 3,0	
10-20	82,8 ± 4,4	54,5 ± 8,8	
≥20	60,0 ± 15,5	60,0 ± 15,5	
Estadio clínico (Fig. 4)			0,013
T1c	89,6 ± 2,0	83,6 ± 2,9	
T2a	81,0 ± 7,0	50,6 ± 11,8	
T2b	85,7 ± 4,0	69,5 ± 7,1	
T2c	88,7 ± 5,3	74,6 ± 8,0	
T3	77,4 ± 11,5	27,5 ± 21,1	
Gleason (Fig. 5)			<0,001
6 (3 + 3)	92,9 ± 1,6	81,2 ± 3,0	
7 (3 + 4)	79,9 ± 5,0	44,7 ± 13,0	
7 (4 + 3)	70,8 ± 7,5	54,4 ± 12,3	
≥8	33,3 ± 27,2	33,3 ± 27,2	
Grupos de riesgo clínicos (Fig. 6)			0,001
Bajo Riesgo	93,6 ± 2,0	85,1 ± 3,8	
Riesgo Intermedio	83,3 ± 2,8	66,3 ± 5,3	
Alto Riesgo	85,3 ± 4,8	65,3 ± 8,0	

Figura 2-6. Supervivencia libre de recurrencia bioquímica a los 5 y 10 años: supervivencia libre de recurrencia bioquímica global (Fig. 2), en función del PSA (Fig. 3), del estadiaje clínico (Fig. 4), del grado de Gleason de la biopsia (Fig. 5) y del grupo de riesgo clínico (Fig. 6).

Figura 2

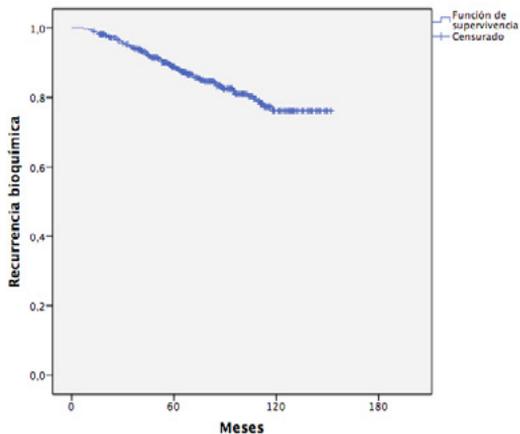


Figura 3

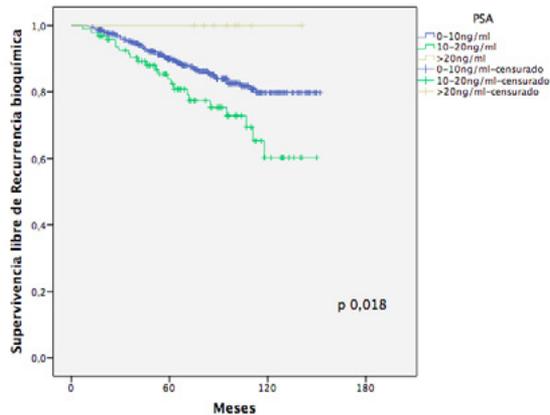


Figura 4

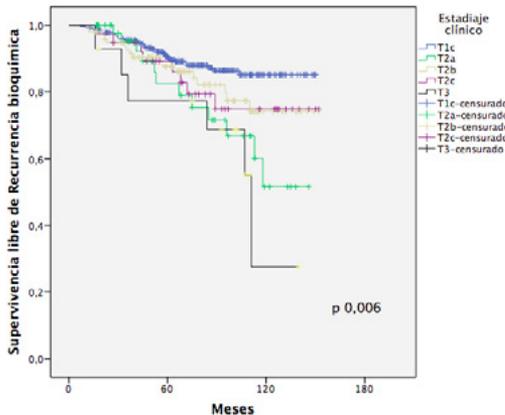


Figura 5

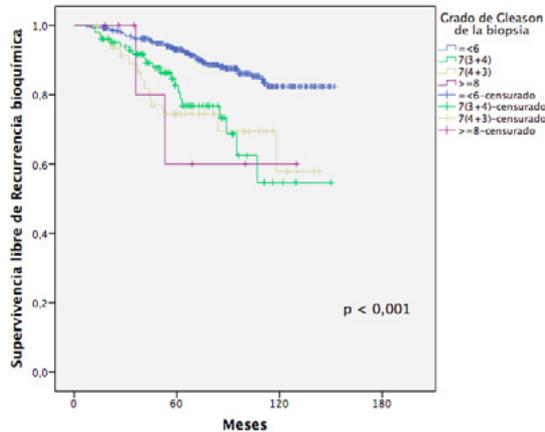


Figura 6

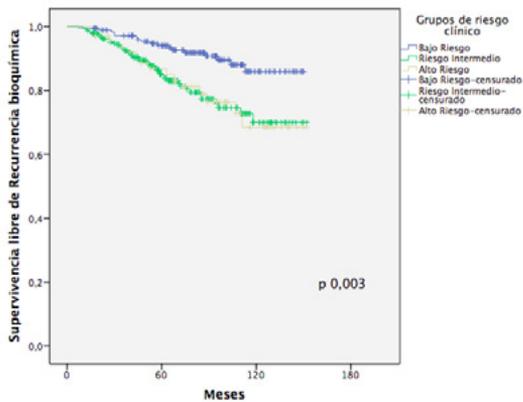


Tabla 21. Supervivencia libre de recurrencia bioquímica a los 5 y 10 años en función de parámetros de riesgo quirúrgicos.

VARIABLES	5 años	10 años	Log Rank
Estadio patológico (Fig. 7)			<0,001
T2	92,9 ± 1,6	76,7 ± 4,1	
T3	77,8 ± 3,6	67,3 ± 4,8	
Grado de Gleason (Fig. 8)			<0,001
6 (3 + 3)	93,4 ± 1,9	86,5 ± 3,0	
7 (3 + 4)	87,7 ± 2,5	65,2 ± 5,9	
7 (4 + 3)	67,1 ± 7,9	31,9 ± 22,9	
≥8	72,7 ± 13,7	49,8 ± 16,5	
Márgenes quirúrgicos (Fig. 9)			<0,001
Negativos	93,5 ± 1,6	80,2 ± 4,0	
Positivos	77,1 ± 3,5	62,9 ± 4,8	
Grupos de riesgo patológicos (Fig. 10)			<0,001
Bajo Riesgo	97,9 ± 1,5	92,4 ± 3,5	
Riesgo Intermedio	91,7 ± 3,0	56,9 ± 13,2	
Alto Riesgo	81,2 ± 2,7	67,4 ± 3,9	

Figuras 7-10. Supervivencia libre de recurrencia bioquímica a los 5 y 10 años en función de parámetros de riesgo quirúrgicos: por estadiaje patológico (Fig. 7), por grado de Gleason (Fig. 8), por márgenes quirúrgicos (Fig. 9) y por grupo de riesgo patológico (Fig. 10).

Figura 7

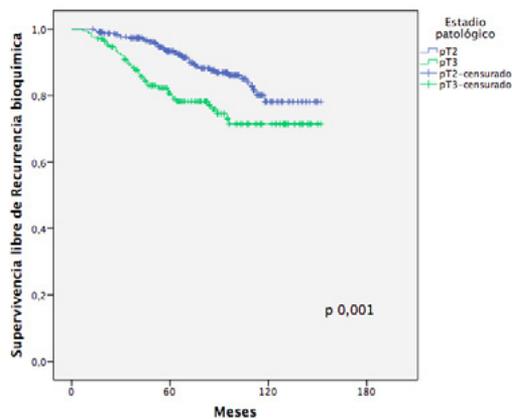


Figura 8

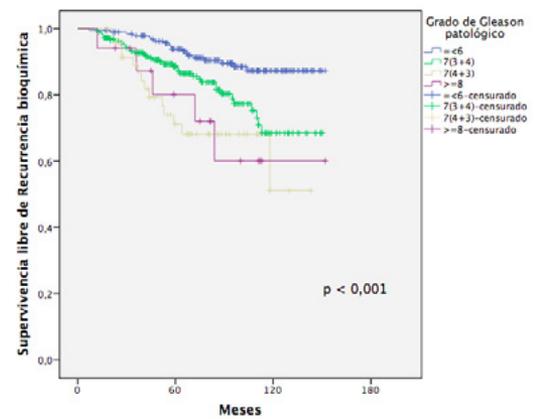


Figura 9

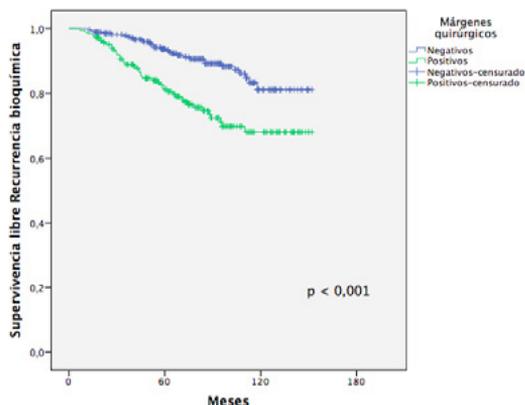
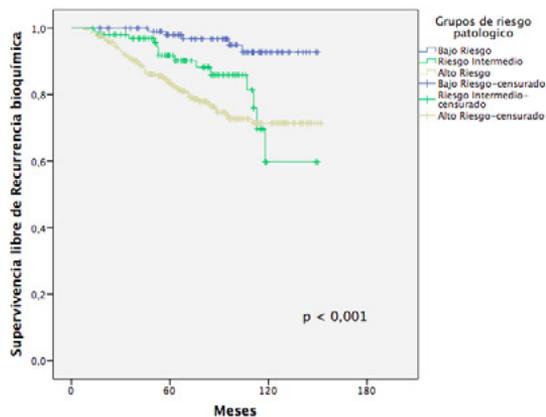
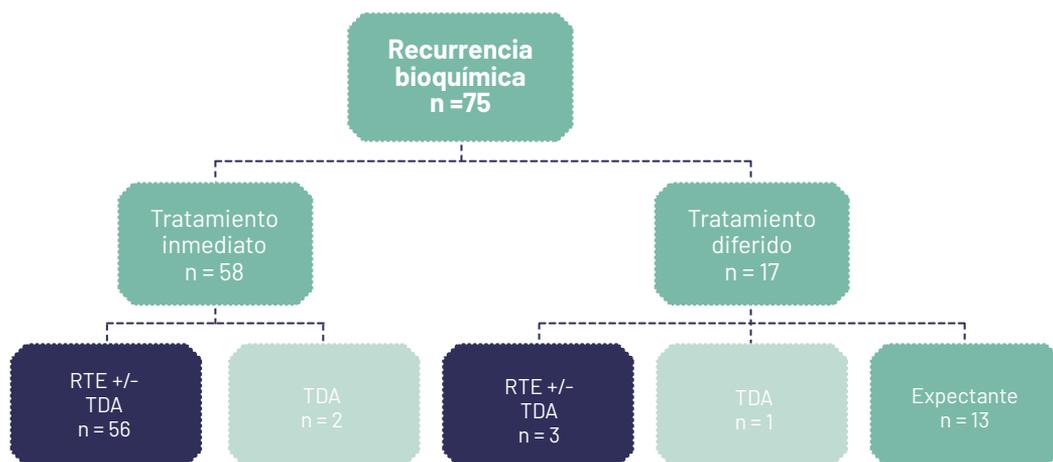


Figura 10



En la tabla 22 se resumen los tratamientos que recibieron los 75 pacientes con criterios de recurrencia bioquímica. En 13 pacientes se mantuvo conducta expectante (5 con riesgo clínico bajo, 4 intermedio y 4 alto riesgo).

Tabla 22. Tratamiento realizado en pacientes con recurrencia bioquímica.



4.5.3. Análisis de los pacientes candidatos a radioterapia postoperatoria de la serie global.

Dentro de este grupo de pacientes estarían incluidos los pacientes con persistencia bioquímica (PSA tras la cirugía superior a 0,1 ng/ml) y aquellos con factores

pronósticos desfavorables tras la cirugía (grado de Gleason patológico ≥ 8 , estadio patológico $\geq T3$, afectación de las vesículas seminales, presencia de ganglios afectados, márgenes quirúrgicos positivos así como la persistencia de enfermedad tras la cirugía). Un total de 272 pacientes (56,8%) de esta serie hubieran sido posibles candidatos a ser sometidos a radioterapia tras la cirugía, sin embargo se mantuvo actitud expectante y se actuó en función de la evolución del PSA. Vemos las características patológicas de estos pacientes en la Tabla 23.

Tabla 23. Características patológicas de los pacientes candidatos a radioterapia postoperatoria por persistencia bioquímica o por criterios clásicos.

n = 272	Frecuencia	%
Persistencia	44	100
Estadio patológico		
pT2a	13	4,8
pT2b	8	2,9
pT2c	81	29,8
pT3a	155	57
pT3b	15	5,5
Grado de Gleason		
6 (3 + 3)	88	32,4
7 (3 + 4)	136	50,0
7 (4 + 3)	31	11,4
≥ 8	17	6,3
Márgenes quirúrgicos		
R0	82	30,1
R1	190	69,9
Grupo de riesgo patológico		
Bajo Riesgo	7	2,6
Riesgo Intermedio	2	0,7
Alto Riesgo	263	96,7
Número de criterios para radioterapia		
1	150	55,1
2	96	35,3
3	24	8,8
4	2	7

En el grupo de pacientes con persistencia bioquímica tras PR, el papel de la radioterapia es de rescate, para tratar la enfermedad residual. En los pacientes con criterios de riesgo de recaída local el papel de la radioterapia sería de adyuvancia. Seleccionando entonces a los pacientes candidatos a radioterapia por factores patológicos adversos con cifras de PSA por debajo de 0,1 ng/ml, y por tanto, sin evidencia de enfermedad en el momento de la evaluación postoperatoria, obtenemos una cohorte de 228/479 pacientes (47,6%). De

estos, 56/228 pacientes (24,6%) presentaron recurrencia bioquímica durante el seguimiento, y presentaban 1, 2, y 3 criterios de tratamiento adyuvante en 28/141 (19,9%), 24/82 (29,3%) y 4/5 (80%) respectivamente.

La supervivencia actuarial libre de fallo bioquímico la observamos en la tabla 24 con las curvas de Kaplan Meier correspondiente a la recurrencia bioquímica global (Fig. 11) estadio patológico (Fig. 12), grado de Gleason definitivo (Fig. 13), márgenes quirúrgicos (Fig. 14) y número de criterios de adyuvancia (Fig. 15). Para este último análisis se incluyen los pacientes que no tienen criterios de radioterapia adyuvante, por lo que en este ítem contaremos con 435 pacientes.

Tabla 24. Porcentaje de pacientes libre de recurrencia bioquímica a los 5 y 10 años.

Variables	n = 228	5 años	10 años	Log Rank
Recurrencia bioquímica global (Fig. 11)		84,2 ± 2,3	72,4 ± 3,4	-
Estadio patológico (Fig. 12)				0,471
T2		87,3 ± 4,0	67,4 ± 7,0	
T3		77,8 ± 3,6	67,3 ± 4,8	
Grado de Gleason (Fig.13)				0,004
6 (3 + 3)		87,3 ± 4,0	78,5 ± 5,2	
7 (3 + 4)		83,7 ± 3,7	63,9 ± 6,9	
7 (4 + 3)		54,8 ± 10,8	48,7 ± 11,2	
≥8		72,7 ± 13,7	49,8 ± 16,5	
Márgenes quirúrgicos (Fig. 14)				0,074
Negativos		88,9 ± 4,0	78,9 ± 6,0	
Positivos		77,9 ± 3,5	62,9 ± 4,8	
Nº de criterios de adyuvancia (Fig. 15) n = 435				<0,001
0		95,0 ± 1,6	80,3 ± 5,1	-
1		87,4 ± 3,0	71,7 ± 5,0	
2		73,5 ± 5,1	64,4 ± 6,3	
3		26,7 ± 22,6	0	

Figura 11-15. Supervivencia libre de recurrencia bioquímica a los 5 y 10 años: supervivencia libre de recurrencia bioquímica global (Fig.11), por estadiaje patológico (Fig. 12), por grado de Gleason (Fig. 13), por márgenes quirúrgicos (Fig. 14), y por número de criterios de adyuvancia (Fig. 15).

Figura 11

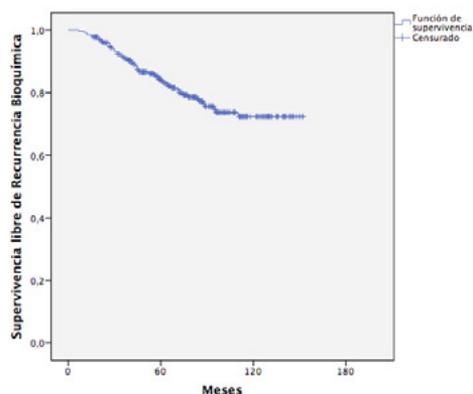


Figura 12

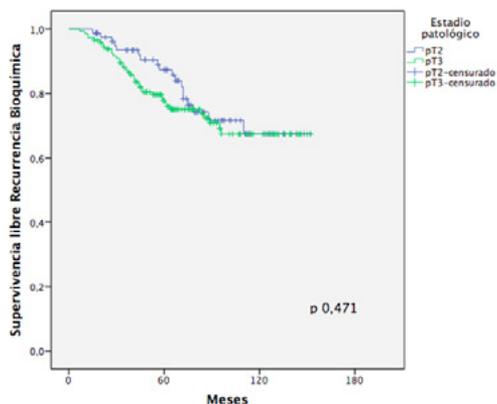


Figura 13

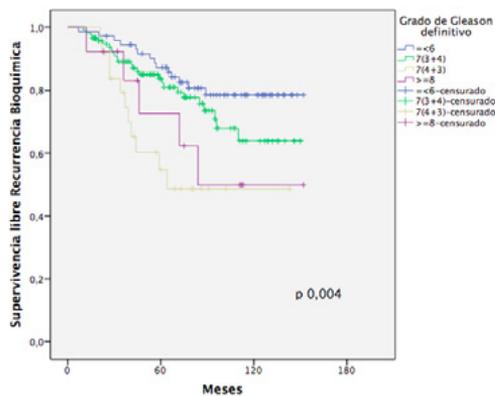


Figura 14

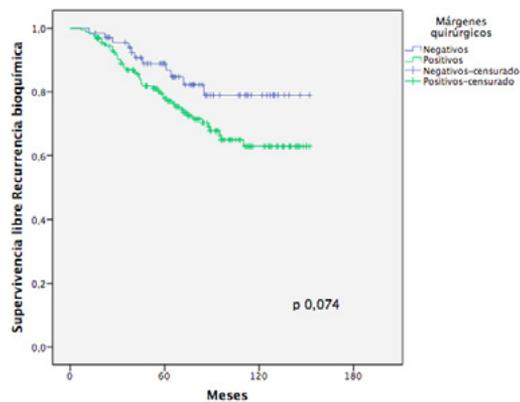
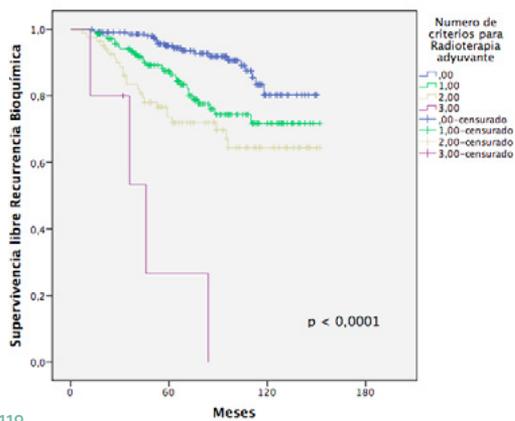


Figura 15



4.5.4. Análisis de la serie según el Modelo pronóstico CAPRA – S score (Cancer of the Prostate Risk Assessment Post Surgical).

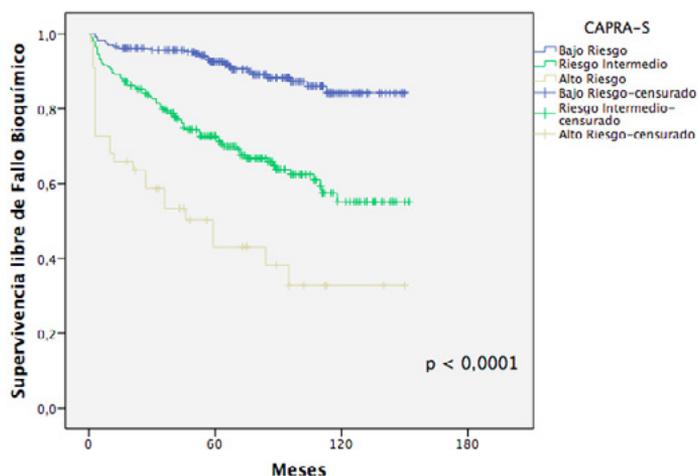
Con esta clasificación los pacientes con 0-2 puntos se incluyen en el grupo de bajo riesgo de recidiva bioquímica, con 3-5 puntos riesgo intermedio y ≥ 6 puntos alto riesgo. En nuestra serie 232 pacientes (48,4%) se incluyeron en el grupo de riesgo bajo, 203 pacientes (42,4%) en el grupo de riesgo intermedio y 44 pacientes (9,2%) en el de riesgo alto.

La supervivencia libre de recurrencia bioquímica en los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto a los 5 años fue del 92,5%, 72,6% y 43% respectivamente y a los 10 años del 84,2%, 55,1% y 32,8% respectivamente (Figura 16).

Tabla 25. CAPRA-S score ⁴⁷

Variables	Puntuación	Variables	Puntuación
PSA (ng/ml)		Grado de Gleason	
0 - 6	0	≤ 6	0
6,01 -10	1	7(3+4)	1
10,01 - 20	2	7(4+3)	2
> 20	3	≥ 8	3
Márgenes quirúrgicos		Extensión extraprostática	
Negativos	0	No	0
Positivos	2	Sí	1
Invasión vesículas seminales		Invasión ganglionar	
No	0	No	0
Sí	2	Sí	1

Figura 16. Supervivencia libre de recurrencia bioquímica según el modelo pronóstico CAPRA-S en nuestra serie.



4.5.5. Recaída clínica y supervivencia de la serie

Durante el seguimiento se han objetivado un total de ocho recaídas clínicas, en 6 pacientes tras recaída bioquímica y en 2 pacientes tras persistencia bioquímica. En todos los casos se realizó un tratamiento de rescate mediante RT \pm TDA. En la Tabla 26 podemos observar los tratamientos realizados así como la localización de la enfermedad en el momento de la recaída clínica:

Tabla 26. Descriptiva de la recaída clínica.

Paciente	GRC	GRP	Local	Ganglionar	Ósea	Tratamiento	Éxito
1	Riesgo Intermedio	Alto Riesgo	X			Braquiterapia	No
2	Alto Riesgo	Alto Riesgo	X			Braquiterapia TDA	No
3	Alto Riesgo	Alto Riesgo	X		X	Taxanos	No
4	Riesgo Intermedio	Alto Riesgo			X	Taxanos	Sí
5	Riesgo Intermedio	Alto Riesgo			X	No tratamiento	Sí
5	Riesgo Intermedio	Alto Riesgo			X	Taxanos	No
7	Riesgo Intermedio	Alto Riesgo			X	TDA (LLC)	No
8	Riesgo Intermedio	Alto Riesgo		X		TDA	No

GRC: grupo de riesgo clínico. GRP: grupo de riesgo patológico

Si desglosamos las variables clínicas y las variables patológicas para ponerlas en relación con la recaída clínica (tabla 27 y 28) se observa que entre las variables diagnósticas iniciales en el análisis univariante el PSA ($p=0,020$) y el grado de Gleason de la biopsia ($p<0,001$) y se relacionan con la recaída clínica, no así el estadio clínico ($p=0,247$).

Tabla 27. Relación de la recaída clínica con variables al diagnóstico.

n = 8 (%)	Recaída clínica	p
Edad, mediana (mín. - máx.)	61,5 (50 - 66)	0,881
PSA		0,020
< 10 ng/ml	4 / 375 (1,1)	
10 - 20 ng/ml	3 / 96 (3,1)	
> 20 ng/ml	1 / 8 (12,5)	
Estadio clínico		0,247
T1c	2 / 279 (0,7)	
T2a	1 / 49 (2,0)	
T2b	4 / 99 (4,0)	
T2c	1 / 38 (2,6)	
Grado de Gleason		<0,001
6 (3 + 3)	0	
7 (3 + 4)	3 / 102 (2,9)	
7 (4 + 3)	5 / 47 (10,6)	
≥8	0	
Grupos de riesgo clínico		0,083
Bajo Riesgo	0	
Riesgo Intermedio	6 / 234 (2,6)	
Alto Riesgo	2 / 65 (3,1)	

En cuanto a las variables patológicas, la recaída clínica presentó relación estadísticamente significativa en el análisis univariante con el estadio patológico ($p<0,001$) y con el grado de Gleason ($p<0,001$), pero no con los márgenes quirúrgicos ($p=0,547$) (Tabla 32).

Tabla 28. Relación de la recaída clínica con variables patológicas.

n = 8 (%)	Recaída clínica	p
Estadio patológico		0,001
pT2a	0	
pT2b	0	
pT2c	1 / 251 (0,4)	
pT3a	5 / 155 (3,2)	
pT3b	2 / 15 (13,3)	
Grado de Gleason		<0,001
6 (3+3)	0	
7 (3+4)	2 / 219 (0,9)	
7 (4+3)	5 / 49 (10,2)	
≥8	1 / 17 (5,9)	
Márgenes quirúrgicos		0,547
R0	4 / 289 (1,4)	
R1	4 / 190 (2,1)	
Grupos de riesgo clínico		0,150
Bajo Riesgo	0	
Riesgo Intermedio	1 / 103 (1)	
Alto Riesgo	7 / 263 (2,7)	

Del total de 39 exitus de esta serie, solo 2 estuvieron relacionados con el cáncer de próstata. Vemos la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global y los subgrupos analizados, pero si que observamos diferencias

en la supervivencia causa-específica a 10 años entre la serie global y los pacientes con recurrencia bioquímica (p=0,050) y con persistencia (p=0,042) (Tabla 29).

Tabla 29. Supervivencia global y cáncer específica de la serie global y por subgrupos.

Variables	10 años	Log Rank
Supervivencia global		
Serie global	87,9 ± 2,3	-
Recaída bioquímica		0,412
No	86,9 ± 2,6	
Sí	92,9 ± 4,2	
Persistencia		0,856
No	88,0 ± 2,3	
Sí	87,1 ± 9,6	
Supervivencia causa-específica		
Serie global	99,4 ± 0,4	
Recaída bioquímica		0,050
No	100%	
Sí	98,3 ± 1,7	
Persistencia		0,042
No	99,6 ± 0,4	
Sí	96,8 ± 3,2	

5. Discusión

En la actualidad, el cáncer de próstata se diagnostica en el 90% de los casos como un estadio clínicamente localizado. En esta situación existen diferentes opciones terapéuticas, siendo una de las posibilidades la realización de una prostatectomía radical. Para seleccionar adecuadamente a los pacientes candidatos a someterse a cirugía debemos ayudarnos de los diferentes modelos pronósticos disponibles, cuya aplicabilidad hemos evaluado en nuestro estudio.

Cuando se analizan los datos preoperatorios en nuestra serie, se observa que, la media de edad ($61,29 \pm 5,93$ años), la media de PSA ($8,16 \pm 4,26$ ng/ml) y el Gleason de la biopsia ≤ 6 (66,9%) están acordes con la literatura disponible, como en el nomograma de Kattan⁵⁸ donde se describe una media de edad de 63 años, una media de PSA de 9,9 ng/ml y un porcentaje de Gleason 6 del 68,3%. Sin embargo, existen discrepancias en cuanto al estadio clínico, ya que en nuestra serie el estadio más frecuente es el cT1c en un 58%, a diferencia de los nomogramas de Kattan que presenta un predominio del estadio clínico T2 (70,6%) y solo un 21,5% de cT1. La mayor incidencia de T1c podría justificarse por el uso extendido del PSA en la actualidad que nos permite el diagnóstico precoz en un mayor número de pacientes con tumores de próstata no palpables, pero también podría deberse a un problema en la estadificación clínica, lo cual nos

obliga a plantear la utilización de herramientas más objetivas para determinar el estadio prequirúrgico.

Tras optar por el tratamiento quirúrgico, se debe plantear la linfadenectomía en función del riesgo de afectación ganglionar que presenta cada paciente utilizando el nomograma de Briganti⁹³. Hay que destacar que en nuestra serie se realizó la linfadenectomía fundamentalmente en el grupo de alto riesgo pero en un porcentaje menor del recomendado (35,4%). Esto podría justificar que no se detectaran ganglios positivos en nuestra serie, pero también podría deberse al tipo de linfadenectomía realizada (ilioobturatriz), en comparación con otras series que muestran hasta un 22% de ganglios positivos con la linfadenectomía extendida⁹².

En relación con las variables pronósticas patológicas analizadas hay que destacar varios aspectos. La tasa de márgenes positivos (39,7%) en nuestro estudio se encuentra en el límite alto con respecto a las series más actuales (11-48%)⁷⁴. Este hallazgo puede estar en relación con el hecho de que las cirugías fueron realizadas por 13 urólogos diferentes y que además, se encontraban en el inicio de su curva de aprendizaje de cirugía laparoscópica, ambos hechos constatados en la literatura como factores predisponentes. Se ha demostrado que tanto la adecuada selección de pacientes, como la experiencia y destreza quirúrgica del cirujano son un factor predictor independiente de márgenes quirúrgicos positivos⁷⁴. Según datos publicados en 2010, el porcentaje varía del 40% para un cirujano con una experiencia de ≤ 10 casos pasando a un 25% en aquellos con al menos 250 cirugías realizadas (RR:15%; IC 95% (18-35%))³⁰.

Además, en nuestra serie, al igual que en otras publicaciones^{257,258} se ha objetivado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,007$) entre el estadio clínico y el patológico, con una tendencia al infraestadiaje. Bostwick

y cols.²⁵⁸ describen en su serie que solo en un 36% de los casos coincidían ambos estadios. Esta situación refuerza la necesidad de hacer hincapié en 2 circunstancias, por un lado, la necesidad de un mejor acuerdo de la estadificación clínica inicial con la estadificación patológica, y por otro lado, la importancia de utilizar herramientas diagnósticas más objetivas que permitan clasificar de manera más fehaciente el estadio clínico de los pacientes, lo cual va a influir tanto en el tipo de tratamiento indicado como en el pronóstico de la enfermedad. La aparición de la resonancia magnética nuclear multiparamétrica (RMNmp) está suponiendo un cambio en este sentido dado que se considera que es la técnica de imagen más sensible y específica para la evaluación del cáncer de próstata^{36,37}, lo cual ha motivado su inclusión en las Guías Europeas de Urología de 2019²³.

Otro dato a destacar en las series quirúrgicas es la falta de concordancia entre el grado de Gleason de la biopsia y de la PR. En nuestra serie el nivel de concordancia tuvo un valor de $K = 0,26$ (IC 95% 0,203 - 0,321) lo que evidencia una asociación muy débil entre ambas. Mientras en nuestra serie el 46,7% de biopsias grado de Gleason 6 pasó a una gradación superior en la pieza quirúrgica de PR, el grado de Gleason 8 fue sobreestadiado en el 75% de los casos. Bostwik y col.²⁵⁹ publicaron en este mismo sentido que el grado de Gleason en la biopsia (18 cilindros) infraestima la gradación en un 40% y la sobreestima en el 25% de los casos. De acuerdo con lo publicado, esta discordancia podría justificarse en parte por el nivel de experiencia del patólogo²⁶⁰, ya que en nuestro estudio el estudio anátomo-patológico fue realizado por diferentes especialistas. Esta discordancia podría minimizarse con un patólogo dedicado a la patología urológica.

En cuanto a los resultados oncológicos, en nuestro estudio encontramos tasas globales de supervivencia libre de recurrencia bioquímica (SLRB) a los

5 y 10 años de 87.8% (IC 95% 86,1 – 89,5) y de 74% (IC 95% 70,9 – 77.1). Estos resultados son comparables a los descritos en otras series quirúrgicas. Así, Guillonau y cols.²⁶¹ en 1000 pacientes tratados mediante prostatectomía radical muestran una tasa global de supervivencia libre de progresión del 90,5% a los 3 años. Karim y cols.²⁵⁶ en una cohorte de 1564 pacientes muestran una supervivencia libre de recurrencia bioquímica a los 5 y 8 años del 78% (IC 95% 74 – 82) y del 71% (IC 95% 63-78). Se confirma en nuestro análisis el papel de los diferentes factores pronósticos clásicos analizados (PSA, estadio clínico y patológico, grado de Gleason pre y postquirúrgico y los márgenes quirúrgicos) en la SLRB, en el análisis univariante. Esto coincide con lo publicado en otras series^{71,75-79,82,83} y demuestra la validez de estos factores en la clasificación en grupos de riesgo y en la estrategia terapéutica. Hay que destacar en nuestro estudio que el grado de Gleason (pre y postquirúrgico) y los márgenes quirúrgicos fueron factores pronósticos independientes para la SLRB en el análisis multivariante.

Por otra parte, se realizó un análisis de los pacientes candidatos a radioterapia adyuvante según los criterios establecidos por las guías clínicas, para verificar su valor predictivo.

En nuestra serie, con una mediana de seguimiento de 86 meses (13 – 153), uno de cada cuatro pacientes (56 pacientes de los 228) con criterios de radioterapia adyuvante presentaron recurrencia bioquímica. La supervivencia libre de recurrencia bioquímica a 5 y 10 años de este subgrupo fue del 84,2% \pm 2,3 y 72,4% \pm 3,4 respectivamente, datos similares aunque por debajo de los observados en la serie global. Sin embargo, hay que destacar que se observaba una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de recurrencia bioquímica a los 5 y a los 10 años en función del número de criterios de mal pronóstico. Se pasaba del 95,0% \pm 1,6 si el paciente no

presentaba ningún criterio de mal pronóstico al 26,7% \pm 22,6 si contaba con 3 criterios de mal pronóstico, a los 5 años. Esta diferencia se incrementaba con los años, pasando del 80,3% \pm 5,1 al 0%, respectivamente a los 10 años. Por tanto, cuanto mayor número de criterios de mal pronóstico presente el paciente, peor supervivencia libre de recaída bioquímica. Se puede decir que los criterios utilizados para la indicación de radioterapia adyuvante continúan siendo válidos en la selección de pacientes con mayor riesgo de recurrencia.

Otra opción para clasificar a los pacientes tras ser sometidos a la prostatectomía radical es el CAPRA-S score, una adecuada herramienta de predicción de riesgo de recurrencia bioquímica y fácil de usar tras estratificar en grupos de riesgo. En nuestro estudio, utilizando ese modelo se objetivó una supervivencia actuarial libre recurrencia bioquímica en los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto a los 5 años de 92,5%, 72,6%, y 43% respectivamente (log Rank <0,001), similares a los estudios publicados hasta la fecha^{48,262}. Sin embargo, no hay publicaciones que evalúen la tasa libre de recurrencia bioquímica del modelo más allá de los 5 años. En nuestra serie vemos que la supervivencia libre de fallo bioquímico a 10 años según este modelo es de 84,2% (IC 95% 80,9-87,5) en el grupo de bajo riesgo, 55,1% (IC 95% 50,1 - 60,1) en el grupo de riesgo intermedio, 32,8% (IC 95% 23,9-41,7) en el grupo de alto riesgo. Comparamos el periodo libre de recurrencia bioquímica de los estudios publicados hasta la fecha para validación del riesgo de CAPRA-S score con nuestra serie (Tabla 30).

Tabla 30. Estudios disponibles en la literatura de validación del CAPRA-S score comparados con nuestra serie.

	Cooperberg y cols. ²⁶³	Punnen y cols. ⁴⁹	Seong y cols. ²⁶⁴	Seo y cols. ²⁶⁵	Tilki y cols. ⁴⁸	Kagan y cols. ²⁶²	Beckmann y cols. ²⁶⁶	Nuestra serie		
Año	2011	2013	2013	2014	2014	2015	2017	2018		
País	USA	USA	Corea	Corea	Alemania	Turquía	Australia	España		
Número de pacientes	3837	2670	134	130	14500	240	1664	479		
C-índice	0,77	NR	NR	0,77	NR	0,81	0,73	0,71	0,70	
CAPRA-S score SLRB % (95% CI)	5 años								10 años	
Bajo riesgo	~90 (NR)	72 (NR)	~90 (NR)	95,8 (73,9-99,4)	91,4 (90,7-92,1)	92,9 (88,0 - 97,8)	95,0 (93,2-96,4)	92,5 (90,7-94,3)	84,2 (80,9-87,5)	
Riesgo Intermedio	~65 (NR)	39 (NR)	~60 (NR)	88,9 (75,0-95,3)	70,4 (68,6-72,1)	75,9 (63,9 - 87,9)	79,2 (76,0-82,1)	72,6 (69,4-75,8)	55,1 (50,1 -60,1)	
Alto riesgo	~20 (NR)	17 (NR)	~35 (NR)	56,9 (36,0-73,3)	29,3 (26,6-32,2)	28,8 (11,7 - 45,9)	46,2 (39,2-52,9)	43,0 (34,8-51,2)	32,8 (23,9-41,7)	

SLRB: supervivencia libre de recaída bioquímica. CI: intervalo de confianza.

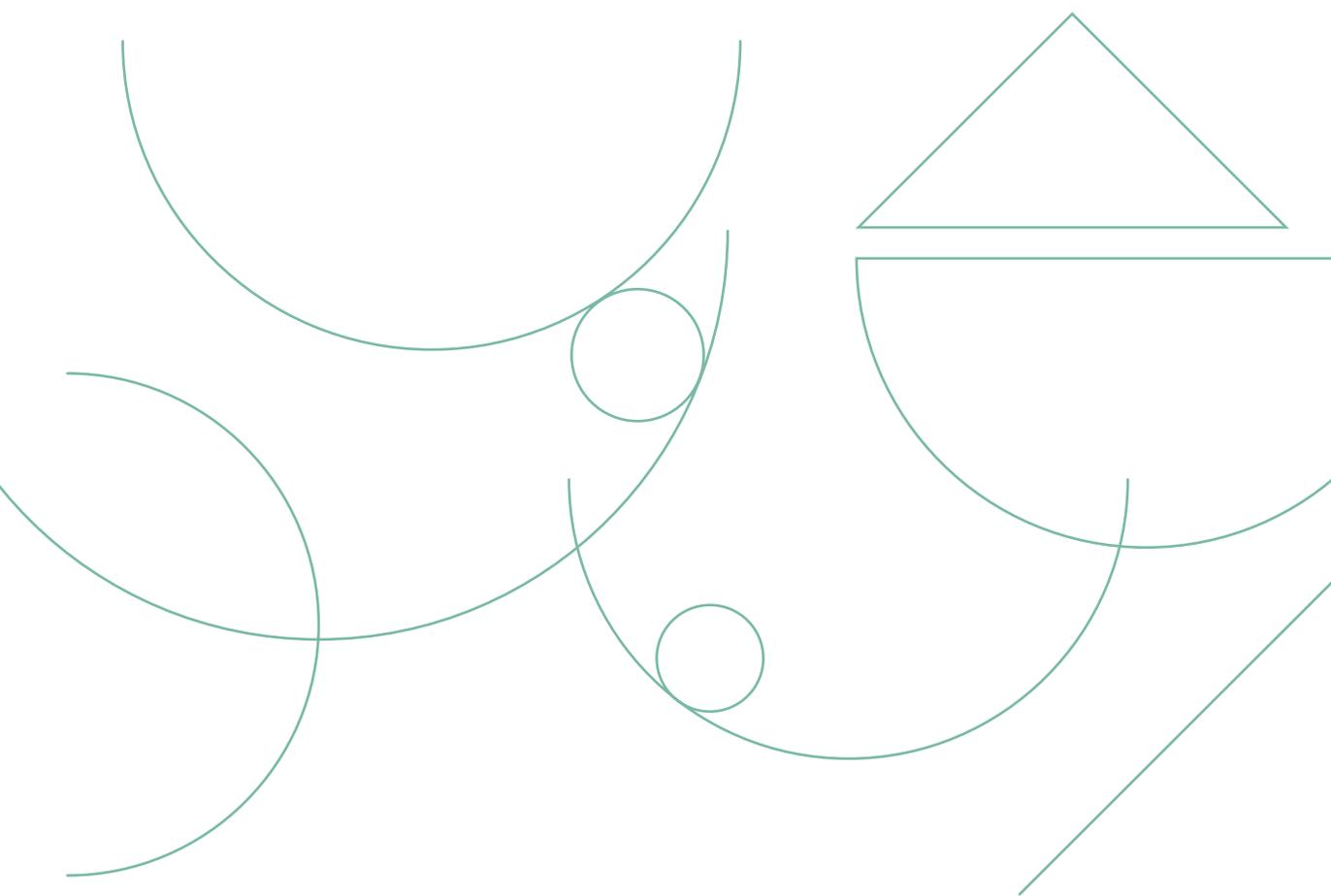
El fin principal de los modelos de predicción de recurrencia bioquímica con parámetros de la pieza de prostatectomía radical es orientarnos a evaluar qué pacientes se beneficiarían de un tratamiento añadido, como es la radioterapia adyuvante. Aunque su papel ha sido demostrado en estudios randomizados, sin embargo en la práctica clínica persiste la controversia entre optar por radioterapia adyuvante o por la observación y radioterapia de rescate precoz en aquellos pacientes con dos o menos factores clásicos de mal pronóstico. Quizás los resultados de los ensayos clínicos en curso comparando la radioterapia adyuvante frente a la radioterapia de rescate, asociada o no a

hormonoterapia en función del ensayo (RADICALS, RAVES o GETUG-17), nos ayuden a una mejor individualización y selección de aquellos pacientes que se beneficiarán de tratamiento adyuvante, o por el contrario, la posibilidad de esperar al tratamiento de rescate sin que ello suponga un detrimento en los resultados oncológicos a largo plazo. En esta serie vemos que la recaída bioquímica y la persistencia no se relacionan con la supervivencia global. Sin embargo, se observan diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia causa-específica a 10 años entre los pacientes con recurrencia bioquímica ($p=0,050$) y con persistencia ($p=0,042$).

Ante los hallazgos encontrados en este estudio, se hace cada vez más patente la necesidad de búsqueda de otros parámetros que nos ayuden a estadificar clínicamente a los pacientes de una manera más certera. Gracias a la aparición de la RMNmp, cuyo uso se está extendiendo en los últimos años, el estadiaje clínico del cáncer de próstata será cada vez más cercano al estadiaje patológico definitivo, sin embargo a día de hoy, al no ser una prueba extendida en el momento del diagnóstico inicial de la enfermedad, ni de la que todos los centros dispongan, son necesarios más biomarcadores que nos permitan agrupar a los pacientes con mayor seguridad en los diferentes grupos de riesgo pronóstico. De la misma manera, es necesario hacer mención a la necesidad de que los equipos de urología dispongan de un patólogo específico para intentar mejorar la concordancia entre la biopsia inicial y la pieza de prostatectomía radical y de un equipo de urólogos que realice las cirugías para, a su vez, mejorar los resultados quirúrgicos, principalmente en cuanto a los márgenes quirúrgicos se refiere.

Capítulo IV

La invasión perineural como factor pronóstico en cáncer de próstata localizado



Capítulo IV. La invasión perineural como factor pronóstico en cáncer de próstata localizado

1. Resumen	135
2. Introducción	137
3. Material y Métodos	139
3.1. Pacientes	139
3.2. Procesado de muestras de biopsia de próstata	140
3.3. Procesado anátomo-patológico de la pieza de prostatectomía radical	141
3.4. Análisis estadístico.....	142
4. Resultados	143
4.1. Invasión perineural en la biopsia de próstata y su relación con los factores clínico-patológicos.....	145
4.2. Invasión perineural en la pieza de prostatectomía radical en relación con los factores pronósticos clásicos tras la cirugía	146
4.3. IPN y fallo bioquímico.....	148
5. Discusión	151

1. Resumen

Introducción: El cáncer de próstata constituye el principal cáncer diagnosticado en varones en el mundo occidental. Este tumor muestra una propensión a invadir y crecer a lo largo de los nervios, un fenómeno conocido como invasión perineural. La importancia pronóstica de la invasión perineural (IPN) en el cáncer de próstata continúa siendo controvertida. El objetivo de este capítulo es evaluar si la presencia de la invasión perineural, en la biopsia de próstata (bIPN) o en la pieza de prostatectomía radical (pIPN), es un factor pronóstico relevante de fallo bioquímico en los pacientes con cáncer de próstata localizado.

Material y Métodos: Se recogieron retrospectivamente los datos de los pacientes sometidos a prostatectomía radical entre junio de 2004 y Diciembre de 2015 en un único centro. Como criterio de inclusión era necesario que la biopsia prostática hubiera sido realizada en el HUGCDN. Se excluyeron los pacientes con datos clínicos insuficientes para clasificarlos en grupos de riesgo, aquellos sometidos a tratamiento neoadyuvante o adyuvante y los que tenían una pérdida de seguimiento menor a 5 años. Se analizó la relación de los factores pronósticos clásicos con la presencia de bIPN y pIPN, así como, los resultados oncológicos a corto y largo plazo. El programa estadístico utilizado fue SPSS v.21.

Resultados: 531 pacientes fueron sometidos a prostatectomía en el periodo de estudio, excluyéndose 52 pacientes por falta de datos clínicos y 50 pacientes por haberse realizado la biopsia en un centro externo. De los 429 pacientes evaluables en nuestra serie, la media de edad fue 61,19 (\pm 5,93), la media de PSA fue de 8,13 (\pm 4,21), el estadio clínico T1c fue el más frecuente (249 pacientes, 58%) y el Gleason 6 (3+3) se objetivó en 295 pacientes (68,8%). Tras la prostatectomía radical el grado de Gleason más frecuente pasó a ser el Gleason 7 (3+4) (191 pacientes, 44,5%) y el estadio patológico más frecuente fue el pT2c (287 pacientes, 66,9%). Los márgenes quirúrgicos fueron positivos en 164 pacientes (38,2%).

Un total de 65 pacientes (15,2%) presentaron bIPN positivo y 210 pacientes (49%) presentaron pIPN positivo. Se observó una baja correlación entre bIPN y pIPN (valor Kappa 0,122). Se asoció la bIPN y la presencia de extensión extraprostática en la pieza de prostatectomía radical ($p=0,007$). La pIPN se correlacionó con el Grado de Gleason de la pieza quirúrgica ($p=0,002$) y con la presencia de márgenes quirúrgicos positivos ($p=0,006$). La supervivencia libre de fallo bioquímico a 5 y 10 años fue de 80% \pm 0,2 y 68,6% \pm 0,3. No se encontró una relación estadísticamente significativa entre la bIPN ($p=0,840$) y pIPN ($p=0,537$) y el riesgo de fallo bioquímico.

Conclusiones: La presencia de invasión perineural se relaciona con factores de mal pronóstico como son la presencia de extensión extraprostática, un grado de Gleason patológico mayor y la presencia de márgenes quirúrgicos afectados. Sin embargo no se ha podido establecer en nuestra serie su papel como factor pronóstico de fallo bioquímico. Se necesita continuar con más estudios que permitan confirmar su papel en el fracaso bioquímico.

2. Introducción

El cáncer de próstata constituye el principal cáncer diagnosticado en varones en el mundo occidental, la detección de la enfermedad en una etapa temprana puede garantizar una cura completa, sin embargo, aún prevalecen las incertidumbres sobre el estadio clínico inicial real y el pronóstico preoperatorio, de ahí la búsqueda de otros factores que nos ayuden a una mejor clasificación de los pacientes.

Un determinante importante de la agresividad tumoral es la capacidad de romper las membranas basales y extenderse fuera del órgano de origen. El paradigma clásico de la metástasis tumoral es la propagación del tumor a través de los vasos sanguíneos y los canales linfáticos, sin embargo, otra vía de propagación es la transcurrida a través de la invasión neural por las células neoplásicas, siendo muy frecuente en diferentes estirpes tumorales como puede ser el cáncer de páncreas y cáncer de cabeza y cuello⁹⁴. El microambiente del nervio es una red rica de células cuyo papel es servir de sostén a las células neuronales circundantes. Las principales células que se encuentran en el interior y adyacentes a los nervios periféricos son las células de Schwann, los macrófagos y los fibroblastos. Cada vez hay más pruebas de que estas células de apoyo interactúan con el cáncer y promueven la invasión y propagación del mismo a lo largo de los nervios^{94,267}.

El cáncer de próstata se ha reconocido como un tumor propenso a la invasión y crecimiento a lo largo de los nervios periprostáticos, de ahí el interés acerca de la importancia del IPN en una patología tumoral con un amplio rango de agresividad. En 1993, Bastacky y cols.²⁶⁸ describieron por primera vez la asociación entre la presencia de invasión perineural en la biopsia prostática con una mayor incidencia de extensión extraprostática en el estudio de la pieza de prostatectomía radical. Seguidamente en 1994, Ravery y cols.²⁶⁹ corroboran en su serie, la relación entre la presencia de IPN en la biopsia de próstata y una mayor incidencia de extensión extraprostática en la pieza de prostatectomía radical, así como, un mayor riesgo de progresión bioquímica. Desde entonces, se han publicado diferentes estudios que evalúan el impacto de la IPN en los resultados oncológicos a largo plazo del cáncer de próstata. Entre ellos, algunos muestran asociación entre IPN (tanto de la biopsia como de la pieza de prostatectomía radical) con una mayor incidencia de recurrencia bioquímica^{99,270}, mientras que otros autores no encontraron asociación entre las variables descritas^{102,271}. Así, a pesar de la plausibilidad biológica de que la IPN sea un determinante potencial del comportamiento de los tumores prostáticos, la asociación entre IPN y la progresión del cáncer de próstata en estadio localizado sometido a prostatectomía radical sigue siendo un tema de controversia en la actualidad.

En este capítulo el objetivo es analizar si la presencia de invasión perineural en la biopsia transrectal de próstata y/o en la pieza quirúrgica de prostatectomía radical constituye un factor pronóstico relevante de fallo bioquímico.

3. Material y Métodos

3.1. Pacientes

Se han analizado de manera retrospectiva los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata y sometidos a prostatectomía radical entre Junio 2004 y Diciembre 2015 en el HUGCDN. Como criterios de inclusión para el estudio se consideran un adecuado diagnóstico clínico con tacto rectal, PSA y ecografía transrectal, no haber recibido tratamiento neoadyuvante o adyuvante, y que la biopsia diagnóstica de cáncer de próstata se hubiera realizado en el HUGCDN. Se excluyeron aquellos pacientes cuyas biopsias procedieran de un centro privado o de otro centro público si no habían sido revisadas en nuestro hospital.

Las biopsias de próstata se realizaron con anestesia local o bajo sedación. El número de cilindros extraídos más frecuentemente fue 6 o 12 muestras, cada una debidamente documentada con su distribución zonal.

Tras la estadificación clínica mediante tacto rectal, PSA y diagnóstico histológico se clasificó a los pacientes según los grupos de riesgo clínico. Aquellos pacientes con un PSA >20ng/ml se les realizó como estudio de extensión una Tomografía Axial Computerizada (TAC) abdomino-pélvico y una Gammagrafía Ósea (GGO).

La prostatectomía radical fue el tratamiento de elección de estos pacientes y se realizó mediante cirugía abierta o mediante un acceso laparoscópico.

El seguimiento tras la prostatectomía radical se llevó a cabo con la medición de las cifras de PSA, con una determinación semestral hasta cumplir el tercer año de seguimiento y anualmente a partir de entonces. Se consideró fallo bioquímico tanto la presencia de valores de PSA superiores a 0,1 ng/ml tras la cirugía (persistencia de enfermedad) como los ascensos progresivos del PSA hasta alcanzar en dos ocasiones valores por encima de 0,2 ng/ml tras cifras iniciales indetectables (recurrencia bioquímica).

Para el registro de los datos sobre la IPN de las muestras, tanto de las biopsias como de la pieza de prostatectomía, en aquellos casos en los que no se describió la presencia o ausencia de IPN se consideró como ausencia de invasión perineural.

3.2. Procesado de muestras de biopsia de próstata

Una vez extraídas las muestras y adecuadamente identificadas con su localización, se incluyeron en formol tamponado al 10% y fueron enviadas al Servicio de Anatomía Patológica. A su recepción, se realizó un análisis macroscópico de los cilindros donde incluyeron información acerca del número, longitud y localización de los cilindros recibidos.

Las muestras fueron fijadas e incluidas en parafina por espacio de un mínimo de 3 horas y un máximo de 20 horas (espacio temporal óptimo para obtener buenos resultados en el estudio inmunohistoquímico si este fuera necesario). A continuación las biopsias se incluyeron en un procesador automático de deshidratación durante varias horas para someter el tejido a concentraciones crecientes de alcohol. A las 24 horas se realizaron los cortes en micrótopo

sobre los tejidos deshidratados y se procedió al análisis microscópico. Los datos que se aportaron sobre las biopsias de próstata son:

- Gradación de Gleason: patrones presentes y puntuación total.
- Número de cilindros positivos. Número de cilindros totales.
- Cuantificación del tumor o extensión (porcentaje de afectación).
- Infiltración perineural (presentes o ausentes).
- Lesiones precursoras o de riesgo: PIN, Ca. Intraductal, ASAP o atipia glandular.
- Otros hallazgos del parénquima prostático benigno.

3.3. Procesado anátomo-patológico de la pieza de prostatectomía radical.

Primero se procede al análisis macroscópico de la pieza de prostatectomía radical que consiste en:

- Peso
- Medidas
- Tinción de la superficie de la pieza (tinta china)

Posteriormente se realiza la fijación en formol durante 24-48 horas para tras esto, tallar la pieza de prostatectomía radical mediante secciones perpendiculares a la superficie posterior de la glándula cada 3-4 mm. Se incluyeron en parafina y se realizaron cortes con el micrótopo a 4 micras. Por último se procedió al desparafinado, hidratación y tinción con Hematoxilina - Eosina. Tras el procesado se realizó el análisis microscópico de la muestra y se emitió el correspondiente informe detallado que consta de:

- Tipo de carcinoma
- Puntuación de Gleason

-
- Volumen del cáncer de próstata
 - Estadiaje T según la clasificación TNM de la octava edición (2017)²⁷²
 - Infiltración perineural
 - Estado de los márgenes quirúrgicos

3.4. Análisis estadístico

Se analizó el grado de concordancia entre la bIPN y la pIPN mediante análisis de kappa. A través del test χ^2 realizamos la relación de bIPN y pIPN con las diferentes variables pronósticas clásicas. Para el análisis multivariante se realizó una Regresión de Cox para estimar la importancia relativa de los diferentes factores pronósticos en predecir en el riesgo de fallo bioquímico. Para valorar la supervivencia libre de fallo bioquímico en función de la afectación perineural se utilizó Kaplan-Meier y test log-rank. Se consideró la significancia estadística con $P < 0,05$. El programa estadístico utilizado fue SPSS v.21.

4. Resultados

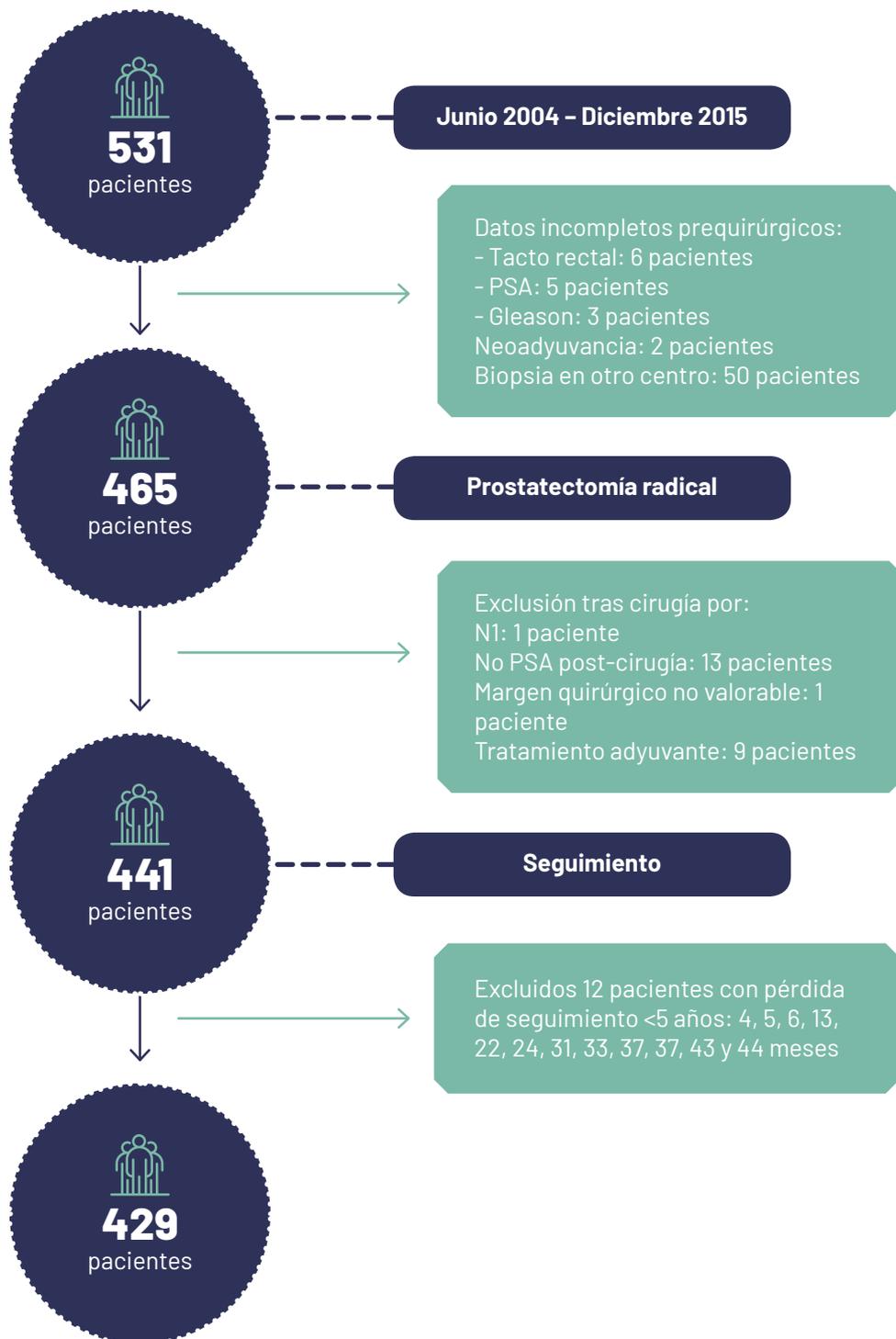
Entre junio de 2004 y Diciembre de 2015 se realizaron 531 prostatectomías radicales por diagnóstico de cáncer de próstata en el HUGCDN. No cumplieron los criterios de inclusión descritos en el capítulo III 52 pacientes y se excluyeron además a 50 pacientes cuyas biopsias se habían realizado en otro centro, por lo que finalmente nuestra cohorte consta de 429 pacientes (Tabla 1).

La media de edad de la serie fue de 61,19 años ($\pm 5,93$) y la media de PSA fue de 8,13 ($\pm 4,21$).

El estadio clínico más frecuente fue T1c en 249 pacientes (58%) y el grado de Gleason más frecuente fue 6 (3+3) en 295 pacientes (68,8%). El grupo de riesgo clínico intermedio fue el más prevalente (209 pacientes, 48,7%) (Tabla 2).

Tras la PR el T2 fue el estadio patológico más frecuente (287 pacientes, 66,9%), el grado de Gleason más habitual fue el 7 (3+4) (191 pacientes, 44,5%) y se observaron márgenes positivos en 164 pacientes (38,2%). El grupo de riesgo patológico más frecuente fue el de alto riesgo (227 pacientes, 52,9%) (Tabla 3).

Tabla 1. Diagrama de pacientes incluidos en el estudio.



4.1. Invasión perineural en la biopsia de próstata y su relación con los factores clínico-patológicos.

De los 429 pacientes, se objetivó bIPN positivo en 65 biopsias (15,2%).

Podemos observar la distribución de bIPN entre las variables clínico-patológicas clásicas (Tabla 2) y su asociación de manera significativa en el análisis univariante con el grado de Gleason de la biopsia ($p < 0,001$) y con el grupo de riesgo clínico ($p=0,012$), estando cercano a la significación estadística con el estadio clínico ($p=0,056$).

Tabla 2. Distribución entre la presencia de IPN en la biopsia de próstata y las variables clínicas y patológicas previas a la cirugía.

Variables clínicas	bIPN n = 429		P
	Positivo n = 65	Negativo n = 364	
Mediana de edad (min. - máx.)	62 (41 - 70)	62 (45 - 77)	
PSA			0,166
<10	282 (77,5)	51 (78,5)	
10-20	77 (21,2)	11 (16,9)	
>20	5 (1,4)	3 (4,6)	
Grado de Gleason			<0,0001
≤6	30 (46,2)	265 (72,8)	
7 (3+4)	30 (46,2)	59 (16,2)	
7 (4+3)	4 (6,2)	33 (9,1)	
≥8	1 (1,5)	7 (1,9)	
Estadio clínico			0,056
T1c-T2a	43 (66,2)	252 (69,2)	
T2b	10 (15,4)	79 (21,7)	
≥T2c	12 (18,5)	33 (9,1)	
Grupos de riesgo clínico			0,012
Bajo riesgo	16 (24,6)	146 (40,1)	
Riesgo Intermedio	34 (52,3)	175 (48,1)	
Alto riesgo	15 (23,1)	43 (11,8)	

La relación objetivada con las variables clínicas no se confirma con la pieza de prostatectomía radical. Si se objetiva relación de bIPN con una mayor frecuencia de extensión extraprostática en la estadificación patológica ($p=0,007$) y con el grupo de riesgo patológico de peor pronóstico ($p=0,049$) (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución entre la presencia de IPN en la biopsia de próstata y los resultados patológicos de la pieza de prostatectomía radical.

Variables patológicas	bIPN n = 429		p
	Positivo n = 65	Negativo n = 364	
Estadio patológico			0,007
pT2	253 (69,5)	34 (52,3)	
pT3	111 (30,5)	31 (47,7)	
Grado de Gleason			0,206
≤6	161 (44,2)	20 (30,8)	
7 (3+4)	155 (42,6)	36 (55,4)	
7 (4+3)	35 (9,6)	6 (9,2)	
≥8	13 (3,6)	3 (4,6)	
Márgenes quirúrgicos			0,088
Negativos	133 (36,5)	31 (47,7)	
Positivos	231 (63,5)	34 (52,3)	
Grupo de Riesgo patológico			0,049
Bajo Riesgo	100 (27,5)	9 (13,8)	
Riesgo Intermedio	79 (21,7)	14 (21,5)	
Alto Riesgo	185 (50,8)	42 (64,6)	

4.2. Invasión perineural en la pieza de prostatectomía radical en relación con los factores pronósticos clásicos tras la cirugía.

La presencia de pIPN positivo se objetivó en 210 pacientes (49%). Al relacionar bIPN y pIPN (Tabla 4) se observa una correlación estadísticamente significativa ($p=0,001$) entre ambas variables.

Tabla 4. Relación entre bIPN y pIPN.

	pIPN +	pIPN -	p 0,001
bIPN +	45 (69,2)	20 (30,8)	65
bIPN -	199 (45,3)	165 (54,7)	364
Total	210	219	429

La presencia de pIPN, tras ponerla en relación con las variables patológicas clásicas, se asoció de forma estadísticamente significativa con los márgenes quirúrgicos ($p = 0,002$) y con el Grado de Gleason ($p = 0,006$) en el análisis univariante (Tabla 5).

Tabla 5. Distribución entre la presencia de pIPN y los resultados patológicos de la pieza de prostatectomía radical.

Variables patológicas	pIPN n = 429		p
	Positivo n = 210	Negativo n = 219	
Estadio patológico			0,124
pT2	133 (63,3)	154 (70,3)	
pT3	77 (36,7)	65 (29,7)	
Grado de Gleason			0,002
≤6	74 (35,2)	107 (48,9)	
7 (3+4)	113 (53,8)	78 (35,6)	
7 (4+3)	17 (8,1)	24 (11)	
≥8	6 (2,9)	10 (4,6)	
Márgenes quirúrgicos			0,006
Negativos	116 (55,2)	149 (68,0)	
Positivos	94 (44,8)	70 (32,0)	
Grupo de Riesgo patológico			0,003
Bajo Riesgo	38 (18,1)	71 (32,4)	
Riesgo Intermedio	50 (23,8)	43 (19,6)	
Alto Riesgo	122 (58,1)	105 (47,9)	

4.3. IPN y Fallo bioquímico

Entre los 429 pacientes se identificaron 40 casos de persistencia (9,3%). Con una mediana de seguimiento de 85 meses (13 – 153 meses), se diagnosticaron 62 casos de recurrencia bioquímica (14,5%). Por tanto, un total de 102 casos de fallo bioquímico (23,8%).

No se objetiva relación directa entre bIPN y persistencia de enfermedad en el análisis univariante ($p=0,623$) (Tabla 6). Tampoco se observa relación entre la presencia de bIPN, la supervivencia libre de recurrencia bioquímica (log Rank $p=0,457$) (Fig. 1) y el fallo bioquímico (log Rank $p=0,840$) (Fig. 2).

Tabla 6. Análisis univariante entre bIPN y persistencia de enfermedad.

Persistencia	bIPN -	bIPN +	$p=0,623$
No	329	60	389
Sí	35	5	40
Total	364	65	429

Figura 1. Supervivencia libre de recurrencia bioquímica en función de bIPN.

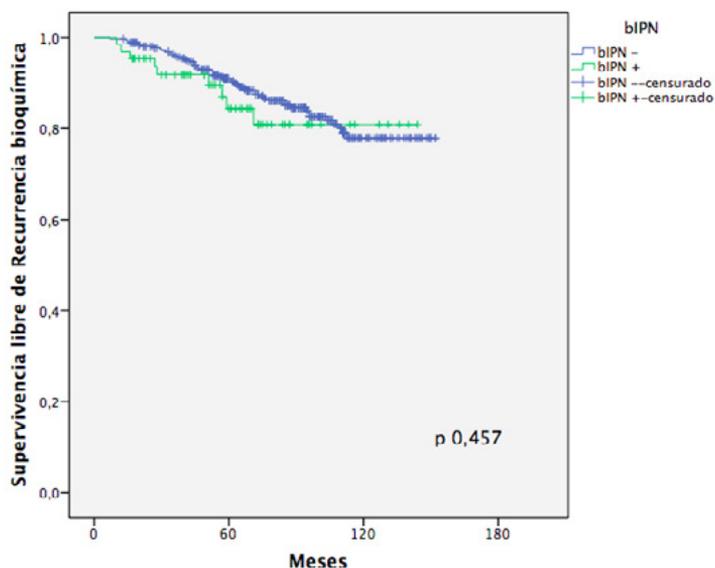
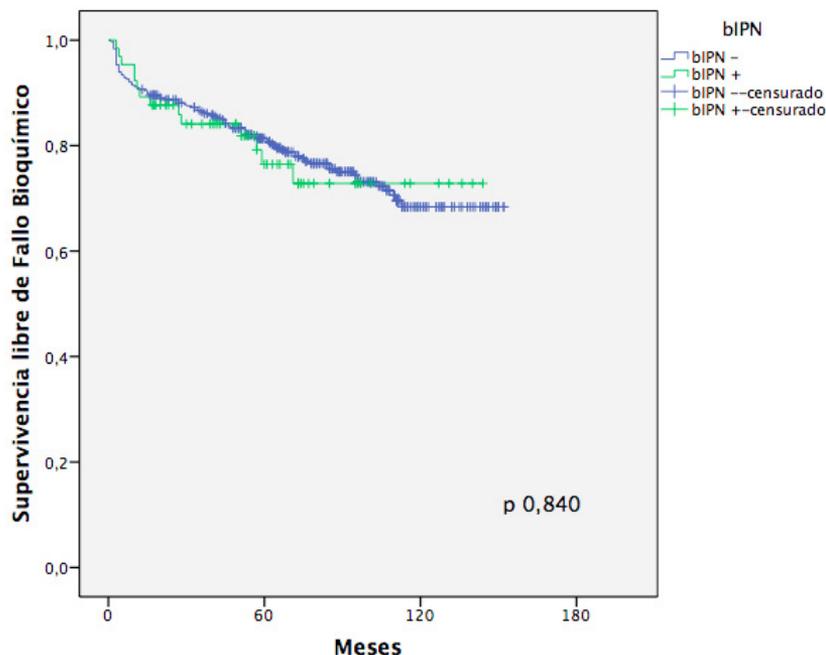


Figura 2. Supervivencia libre de fallo bioquímico en función de bIPN.



De la misma manera, efectuamos un análisis univariante entre pIPN y los resultados oncológicos de esta serie, obteniendo similares resultados al bIPN. Presentó ausencia de relación entre pIPN y persistencia de enfermedad tras la prostatectomía radical ($p=0,600$) (Tabla 7), supervivencia libre de recurrencia bioquímica (log Rank $p=0,233$) (Fig. 3), y el fallo bioquímico (log Rank $p=0,537$) (Fig. 4).

Tabla 7. Análisis univariante entre pIPN y persistencia de enfermedad.

Persistencia	pIPN -	pIPN +	$p=0,600$
No	197 (90,0)	192 (91,4)	389
Sí	22 (10,0)	18 (8,6)	40
Total	219	210	429

Figura 3. Supervivencia libre de recurrencia bioquímica en función de pIPN.

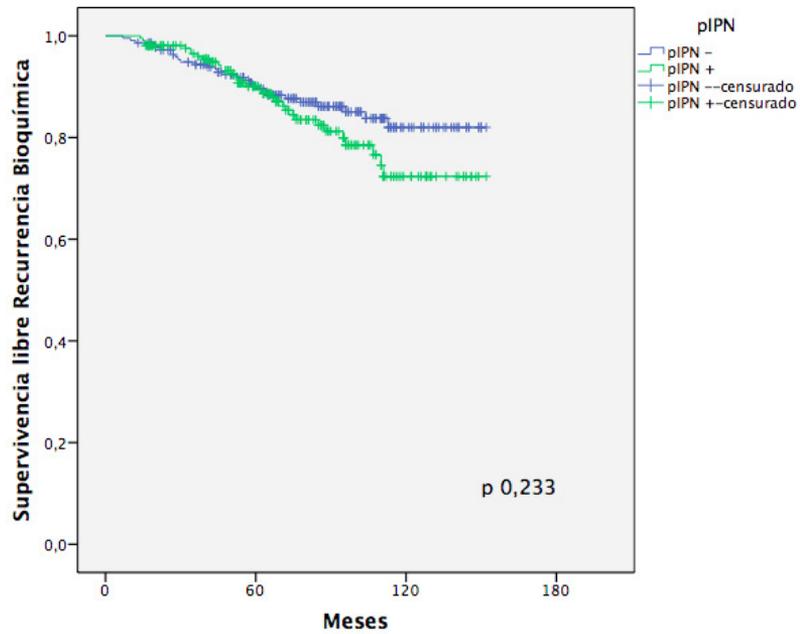
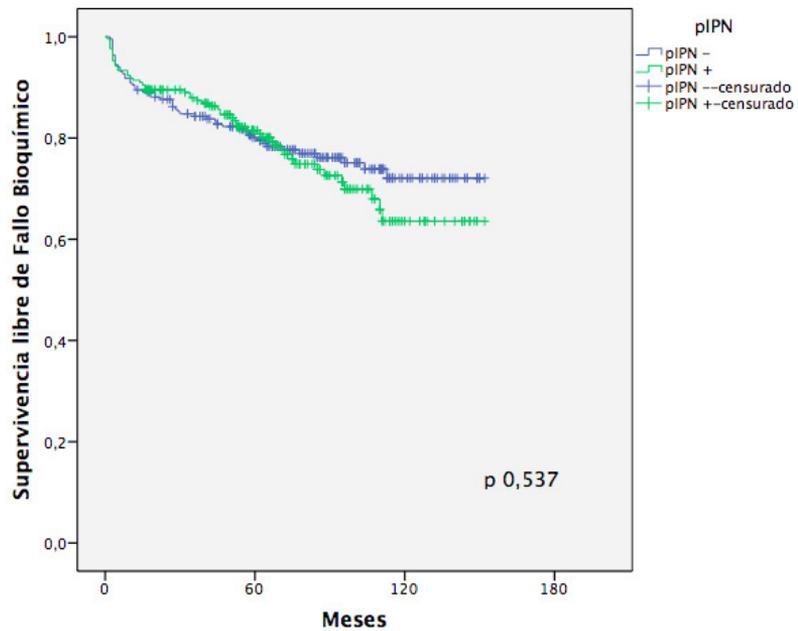


Figura 4. Supervivencia libre de fallo bioquímico en función de pIPN.



5. Discusión

La búsqueda de factores pronósticos en cáncer de próstata permitiría realizar una adecuada selección terapéutica y conocer la evolución de la enfermedad. Entre estos factores, uno de los más estudiados es la invasión perineural (IPN), con resultados controvertidos.

Uno de los aspectos a considerar es la amplia variabilidad de la incidencia de IPN en el cáncer de próstata localizado. En la biopsia de próstata, la incidencia de IPN va desde el 7 al 72%^{269,273} en las series publicadas, siendo lo más frecuente cifras en torno al 20%^{102,274,275}. Las cifras observadas en nuestra serie, si bien en el límite inferior, se encuentran dentro del rango descrito en la literatura (15,2%). En cuanto a la frecuencia de la IPN en la pieza de prostatectomía radical, los estudios publicados presentan todavía más variabilidad con cifras que van desde el 12%¹¹⁵ hasta el 90%¹¹⁶, siendo en nuestra serie del 49,5%. La diferencia de tasas de detección entre la biopsia y la pieza de PR en nuestra serie podría justificarse en parte porque el estudio anátomo-patológico fue realizado por un número elevado de especialistas. No se puede comparar el grado de concordancia con el de otras series, ya que no se analiza en otras publicaciones.

En el ámbito clínico, numerosos estudios analizan la relación de la invasión perineural, tanto en la biopsia de próstata como en el estudio histológico

de la pieza de prostatectomía radical, con las variables pronósticas clásicas clínicas y anátomo-patológicas en el cáncer de próstata.

En nuestro estudio se observa que la presencia de IPN en la biopsia es un factor pronóstico desfavorable, ya que se relaciona con una mayor probabilidad de presentar extensión extraprostática en la pieza de PR ($p=0,002$) al igual que describen Canon y cols.⁹⁸. Sin embargo, no se consigue alcanzar como en otras series^{96,97} una asociación estadísticamente significativa en relación con los márgenes quirúrgicos ni con otros factores clínico-patológicos^{102,103}.

La presencia de IPN en la pieza de PR se relacionó en nuestra serie también con factores de mal pronóstico, como un grado de Gleason patológico más desfavorable ($p=0,003$) y una mayor probabilidad de márgenes quirúrgicos positivos ($p=0,010$). Estos resultados coinciden con los publicados en otras series^{114,270,276} que objetivan una relación estadísticamente significativa entre la presencia de pIPN y el grado de Gleason y la afectación de márgenes quirúrgicos.

Existe una gran heterogeneidad en los resultados de los estudios que analizan el valor pronóstico de la presencia de IPN con el riesgo de fallo bioquímico. Existen estudios^{99-101,109} que confirman el valor pronóstico de bIPN en relación con el fallo bioquímico. Sin embargo, otros^{105,110} no confirman esta relación, coincidiendo con los resultados de nuestra serie. En relación con el valor pronóstico de IPN en la pieza de PR, se confirma su papel como factor pronóstico desfavorable en los estudios de Özcan y cols.²⁷⁰ y Jeon y cols.¹¹⁴, pero al igual que en nuestra serie no se pudo confirmar en numerosos estudios^{113,117-119}.

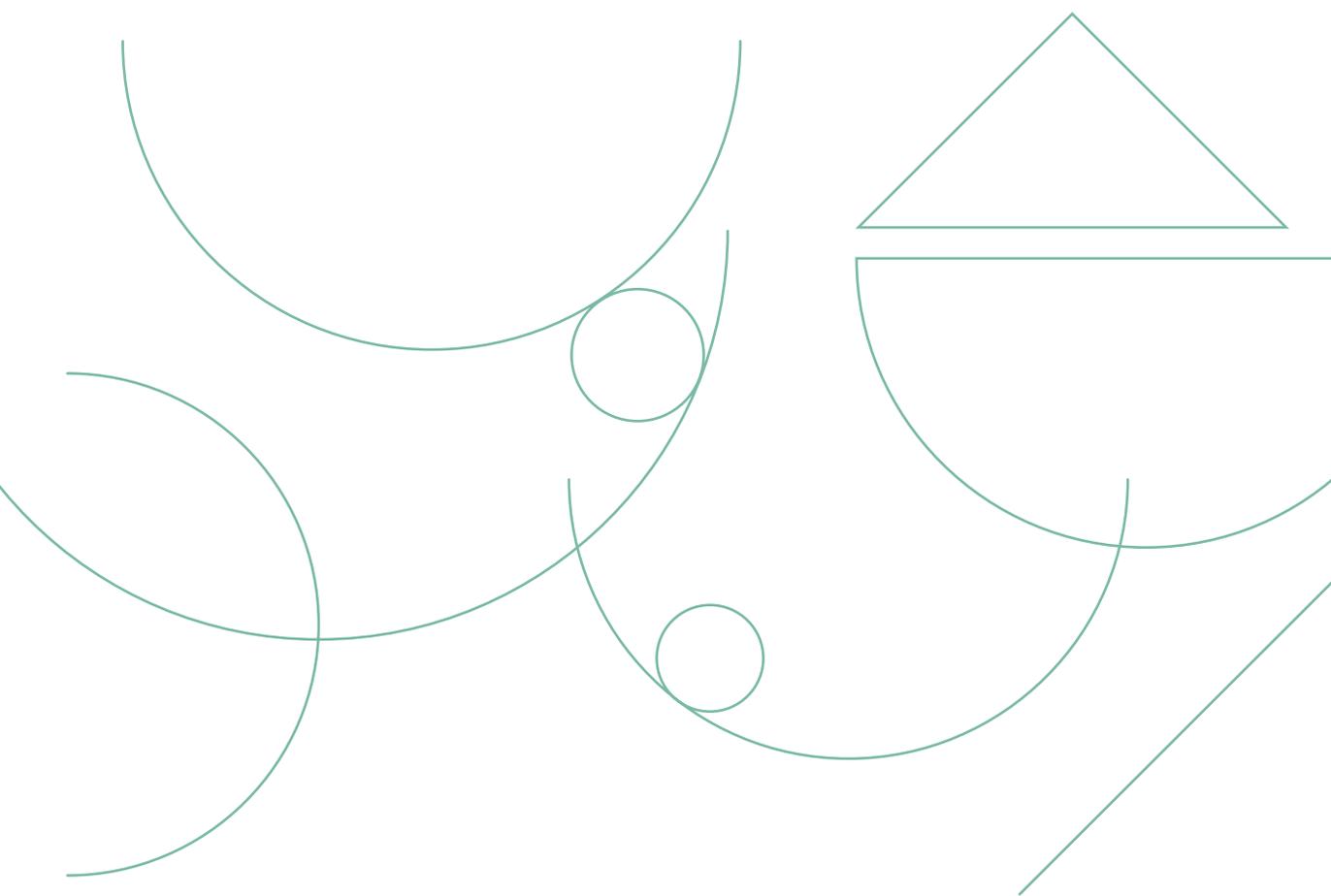
Una de las claves de la heterogeneidad de resultados con IPN es la dificultad para estudiar este peculiar patrón de invasión y metástasis, Además, cuando

se revisan los estudios publicados sobre IPN en el cáncer de próstata, resulta compleja la comparación entre los diferentes estudios dada la heterogeneidad de los mismos, en cuanto a número y características de los pacientes incluidos. Esto hace que a día de hoy todavía exista controversia sobre el valor de la IPN como factor pronóstico independiente de resultados oncológicos a largo plazo.

Como conclusión a nuestro estudio, se puede decir que la presencia de invasión perineural se relaciona con factores de mal pronóstico como son la presencia de extensión extraprostática, un grado de Gleason patológico mayor y la presencia de márgenes quirúrgicos afectados. Sin embargo no se ha podido establecer en nuestra serie su papel como factor pronóstico de fallo bioquímico. Se necesita continuar con más estudios que permitan confirmar su papel en el fracaso bioquímico.

Capítulo V

Marcadores séricos de inflamación (Ratio Neutrófilo-Linfocito y Ratio Plaquetas-Linfocito) en relación con factores pronósticos clásicos en el carcinoma de próstata localizado



Capítulo V. Marcadores séricos de inflamación (Ratio Neutrófilo-Linfocito y Ratio Plaquetas-Linfocito) en relación con factores pronósticos clásicos en el carcinoma de próstata localizado

1. Resumen	159
2. Introducción	161
3. Material y Métodos	163
3.1. Criterios de inclusión.....	163
3.2. Análisis estadístico.....	164
4. Resultados	165
4.1. Pacientes.....	165
4.2. Descripción de variables clínicas y patológicas.....	167
4.3. Resultados oncológicos	169
4.4. Relación entre las variables analíticas con los factores pronósticos clásicos	169
4.5. Relación entre los resultados oncológicos y las variables analíticas	170
5. Discusión	171

1. Resumen

Introducción: El cáncer de próstata es el cáncer más frecuente y la segunda causa de muerte en los hombres. Es conocida la alta prevalencia de inflamación crónica en muestras histopatológicas de próstata. La inflamación asociada con el tumor, tanto local como sistémica, se considera un factor clave para la invasión, migración y metástasis del tumor. La ratio neutrófilos linfocitos (NLR) y la ratio plaquetas linfocitos (PLR) son marcadores sanguíneos de respuesta inflamatoria sistémica cuyo estudio está en auge en los últimos años. El objetivo de este capítulo es estudiar en el cáncer de próstata localizado el valor de NLR y PLR como factores pronósticos de persistencia de enfermedad tras la cirugía, de recurrencia bioquímica y de fallo bioquímico (FB) global.

Material y Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes sometidos a prostatectomía radical entre junio de 2004 y Diciembre de 2015 en el HUGCDN. Como criterios de inclusión los pacientes debían tener estadiaje clínico con PSA, tacto rectal y biopsia preoperatoria realizada en el HUGCDN y la ausencia de tratamiento neoadyuvante o adyuvante. Se calculan las ratios de NLR y PLR como el cociente entre neutrófilos y linfocitos y plaquetas y linfocitos, respectivamente. Se estudia la relación de NLR y PLR con los factores pronósticos clásicos y con los resultados oncológicos inmediatos y a

largo plazo (persistencia, recurrencia y fallo bioquímico). El análisis estadístico fue realizado mediante SPSS v.21.

Resultados: De los 531 pacientes intervenidos en el periodo de estudio, 385 cumplían con los criterios de inclusión. La media de edad de la serie fue de 61,1 años ($\pm 5,95$), la media de PSA fue 8,2 ng/ml ($\pm 4,2$), el grado de Gleason más frecuente fue Gleason 6 (3+3) en 256 pacientes (66,5%) y el estadio clínico T1c se objetivó en 228 pacientes (59,2%). Tras la prostatectomía radical el estadio patológico más frecuente fue T2c en 213 pacientes (55,3%), el grado de Gleason 7 (3+4) fue el más frecuente en 214 pacientes (55,6%) y los márgenes quirúrgicos fueron negativos en 245 pacientes (63,6%).

El valor medio de los neutrófilos fue de $4,14 \times 10^9/L$, el de los linfocitos de $2,45 \times 10^9/L$ y las plaquetas $253 \times 10^9/L$. La NLR fue de 1,94 y la PLR de 115,57.

No se observó relación entre NLR y las variables pronósticas clásicas. PLR se asoció en el análisis univariante con el Grado de Gleason de la biopsia ($p < 0,009$) y con el grado de Gleason de la pieza de prostatectomía ($p = 0,032$). Sin embargo, ni la NLR ni la PLR resultaron factores pronósticos independientes de persistencia de la enfermedad, recaída bioquímica o recaída clínica.

Conclusiones: En nuestra serie no se evidencia el papel de NLR y PLR como factores pronósticos independientes de los resultados oncológicos a corto y largo plazo en pacientes con cáncer de próstata en estadio localizado. Sin embargo, PLR se relaciona con agresividad tumoral a través del grado de Gleason. La accesibilidad de este dato en la práctica clínica habitual permitiría hacer estudios con mayor potencia estadística para evaluar el papel de estos marcadores en el cáncer de próstata en estadio localizado. Se continúan necesitando otros biomarcadores que se posicionen como factores pronósticos y colaboren con las decisiones terapéuticas de estos pacientes.

2. Introducción

El cáncer de próstata es el tumor más prevalente en varones de más de 50 años, diagnosticándose cada año en nuestro país unos 25.000 nuevos casos. La próstata es un órgano en cuyo estroma se objetiva la presencia de principalmente células T reguladoras, y el origen de la inflamación prostática podría ser multifactorial¹³³. Dado que cada vez hay mayor evidencia de la existencia de una respuesta inflamatoria asociada a la génesis tumoral, así como a la progresión tumoral^{277,278}, el valor predictivo de los marcadores de inflamación en el pronóstico tumoral, han ido adquiriendo un creciente interés en los últimos años.

La inflamación participa en cada escalón de la carcinogénesis y además, favorece la creación de un microambiente inmunosupresor que puede facilitar la neoangiogénesis, la inhibición de la apoptosis e incluso el desarrollo de metástasis^{127,144}. Estos cambios en el microambiente tumoral, podrían tener una traducción en la respuesta inflamatoria sistémica, la cual puede medirse de manera sencilla mediante un análisis sanguíneo. Entre los diferentes parámetros sanguíneos que se han analizado al respecto, se encuentran la Proteína C reactiva (PCR), el Score pronóstico de Glasgow (que incluye la relación entre la albúmina y la propia Proteína C Reactiva), el valor absoluto de plaquetas y de linfocitos, y los definidos más recientemente como son la

ratio neutrófilo-linfocito (NLR) y la ratio plaquetas-linfocito (PLR). Estas ratios relacionan la inmunidad innata con la inmunidad específica. Diversos estudios han revelado el impacto de NLR y PLR en el pronóstico de algunos tumores como ovario, hepatocarcinoma, colorectal...)^{146,147,149}.

Dentro de la patología urológica, se ha observado que a mayor NLR peor supervivencia global en pacientes con cáncer vesical infiltrante sometidos a cistectomía radical¹⁵⁰ y en pacientes con cáncer renal metastásico¹⁵¹. En pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en tratamiento con docetaxel¹⁵² y con abiraterona¹⁵³, una NLR elevada se ha asociado con mayor probabilidad de recaída bioquímica y peor pronóstico. El papel de NLR está mejor definido en el caso del cáncer de próstata metastásico, que en el estadio localizado donde existe mayor controversia con respecto a la utilidad del mismo^{166,167}.

En cuanto al PLR en el cáncer de próstata, actualmente existe muy escasa literatura disponible al respecto^{156,157}.

En este capítulo, el objetivo es definir el papel de los marcadores inflamatorios séricos, en el momento del diagnóstico del cáncer de próstata, como factor predictivo de recaída bioquímica asociado a los factores pronósticos clásicos.

3. Material y Métodos

3.1. Criterios de inclusión

Se realizó un análisis retrospectivo de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata y sometidos a prostatectomía radical entre Junio 2004 y Diciembre 2015 en el Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (HUGCDN).

Como criterios de inclusión, los pacientes debían tener estadiaje clínico con PSA, tacto rectal y biopsia preoperatoria realizada en el HUGCDN para poder realizar la clasificación por grupos de riesgo. Todos los pacientes fueron tratados mediante una prostatectomía radical. Se excluyen los pacientes con tratamiento neoadyuvante o adyuvante.

El seguimiento se realizó mediante determinación del PSA cada 6 meses durante los tres primeros años y posteriormente con controles anuales.

Se define persistencia de enfermedad si en la primera determinación tras la cirugía el nivel de PSA era $\geq 0,1$ ng/ml. La obtención de dos determinaciones consecutivas de PSA superiores a 0,2 ng/ml en pacientes con niveles previos indetectables se considera una recurrencia bioquímica. La persistencia de la enfermedad y la recurrencia bioquímica se englobaron en fallo bioquímico global.

Se registran datos demográficos y variables relacionadas con el tumor (detallado en capítulo 3). Para el estudio de la respuesta inflamatoria sistémica se recogen los datos del hemograma preoperatorio realizado aproximadamente 1 mes previo a la intervención quirúrgica. Se registran el valor de plaquetas, linfocitos y neutrófilos. Se calculan las ratios de NLR y PLR como el cociente entre neutrófilos y linfocitos y plaquetas y linfocitos respectivamente.

Se estudia la relación de NLR y PLR con los factores pronósticos clásicos y con los resultados oncológicos inmediatos y a largo plazo (persistencia, recurrencia y fallo bioquímico).

3.2. Análisis estadístico

Se realiza un análisis descriptivo de las variables demográficas y relacionadas con el tumor, así como con los parámetros inflamatorios.

Dado que las variables analíticas han presentado una distribución no normal se realiza esta comparación mediante el test de Kruskal wallis.

El análisis estadístico fue realizado mediante SPSS v.21.

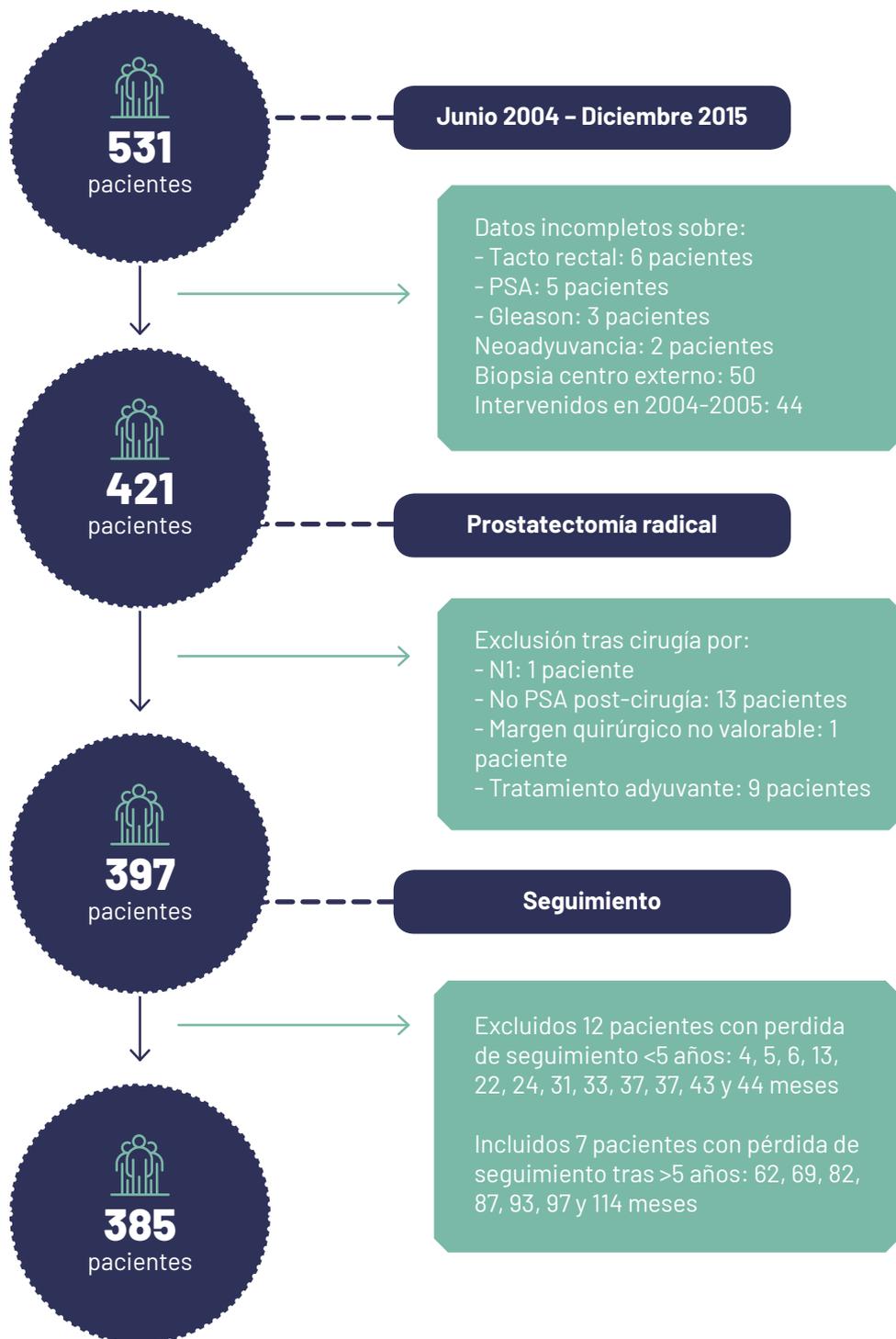
4. Resultados

4.1. Pacientes

De los 531 pacientes intervenidos entre Junio de 2004 y Diciembre de 2015, se excluyeron 44 pacientes intervenidos entre 2004 y 2005 por ausencia de datos analíticos en el sistema informático del hospital y un total de 102 pacientes por no cumplir criterios de inclusión.

De esta manera la cohorte final de este estudio son 385 pacientes. En la Tabla 1 se detalla el diagrama de pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 1. Diagrama de pacientes incluidos en el estudio.



4.2. Descripción de variables clínicas y patológicas

La media de edad de la serie fue de 61,1 años ($\pm 5,95$), la media de PSA fue de 8,2 ng/ml ($\pm 4,2$), el grado de Gleason más frecuente fue Gleason 6 (3+3) en 256 pacientes (66,5%) y el estadio clínico T1c se objetivó en 228 pacientes (59,2%). La distribución de todas las variables se puede ver en detalle en la Tabla 2.

Tras la prostatectomía radical el estadio patológico más frecuente fue pT2c en 213 pacientes (55,3%), el grado de Gleason 7 fue el más frecuente en 214 pacientes (55,6%) y los márgenes quirúrgicos fueron negativos en 245 pacientes (63,6%) (ver detalle en Tabla 3).

Tabla 2. Distribución de las variables clínicas

Variables clínicas	Frecuencia	%
PSA		
<10	295	76,6
10-20	83	21,6
>20	7	1,8
Grado de Gleason		
≤6	256	66,5
7	121	31,4
≥8	8	2,1
Estadio clínico		
T1c-T2a	267	69,4
T2b	80	20,8
≥T2c	38	9,9
Grupos de riesgo clínico		
Bajo riesgo	140	36,4
Riesgo Intermedio	195	50,6
Alto riesgo	50	13

Tabla 3. Distribución los resultados patológicos de la pieza de prostatectomía radical.

Variables patológicas	Frecuencia	%
Estadio patológico		
pT2	264	68,6
pT3	121	31,4
Grado de Gleason		
≤6	156	40,5
7	214	55,6
≥8	15	3,9
Márgenes quirúrgicos		
Negativos	245	63,6
Positivos	140	36,4
Grupo de Riesgo patológico		
Bajo Riesgo	99	25,7
Riesgo Intermedio	87	22,6
Alto Riesgo	199	51,7

La descripción de los parámetros hematológicos analizados está detallada en la tabla 4. El valor medio de los neutrófilos fue de $4,14 \times 10^9/L$, el de los linfocitos de $2,45 \times 10^9/L$ y las plaquetas $253 \times 10^9/L$. La media de NLR fue de 1,94 y de PLR de 115,57. Se determinó la mediana y los valores por percentil 25 y 75 en todas las variables analizadas.

Tabla 4. Descripción de parámetros analíticos.

Variables	Mediana (mín. – máx.)	Media	25	75
Neutrófilos ($\times 10^9/L$)	3,92 (1,56 – 12,30)	4,14	3,06	4,78
Linfocitos ($\times 10^9/L$)	2,26 (0,49 – 5,40)	2,34	1,90	2,71
Plaquetas ($\times 10^9/L$)	248 (116 – 504)	253	214	282
NLR	1,70 (0,11 – 18,63)	1,94	1,30	2,17
PLR	108,09 (5,35 – 467,35)	115,67	88,36	134,95

4.3. Resultados oncológicos

Con una mediana de seguimiento de 79 meses (13 – 134 meses), entre los 385 pacientes evaluables, se objetivaron 35 casos de persistencia (9,1%) y 53 casos de recurrencia bioquímica (13,8%). Por tanto, un total de 88 casos de fallo bioquímico (22,9%). Hubo 6 recaídas clínicas (1,6%).

4.4. Relación entre las variables analíticas con los factores pronósticos clásicos.

Se hace el análisis de cada una de las variables analíticas descritas previamente (linfocitos, neutrófilos, plaquetas, ratio plaquetas-linfocito y ratio neutrófilo-linfocito) con las variables clínicas (estadio clínico, PSA al diagnóstico, grado de Gleason de la Biopsia, invasión perineural y edad). No se objetiva ninguna relación entre los parámetros analizados, excepto para PLR y el grado de Gleason de la biopsia que presentan una relación estadísticamente significativa ($p=0,009$) (ver detalle en Tabla 5). El análisis con las variables pronósticas de la pieza de prostatectomía radical (estadio patológico, grado de Gleason de la pieza quirúrgica, invasión perineural de la pieza y márgenes quirúrgicos) muestra similares resultados, confirmando la relación estadísticamente significativa entre PLR y el grado de Gleason de la prostatectomía radical ($p=0,032$) (ver detalle en Tabla 6).

Tabla 5. Relación entre variables clínicas y parámetros analíticos.

Variables	Linfocitos	Neutrófilos	Plaquetas	PLR	NLR
Edad	0,245	0,859	0,002	0,336	0,631
PSA	0,480	0,829	0,778	0,587	0,459
Estadio Clínico	0,704	0,142	0,515	0,432	0,373
Grado de Gleason biopsia	0,065	0,278	0,246	0,009	0,971
IPN biopsia	0,555	0,576	0,255	0,236	0,654

Tabla 6. Relación entre variables anatomía patológica de la pieza de prostatectomía radical y parámetros analíticos

Variables	Linfocitos	Neutrófilos	Plaquetas	PLR	NLR
Estadio patológico	0,748	0,771	0,109	0,173	0,870
Grado de Gleason patológico	0,293	0,214	0,366	0,032	0,589
IPN	0,764	0,609	0,729	0,693	0,542
Márgenes quirúrgicos	0,997	0,460	0,732	0,525	0,286

4.5. Relación entre los resultados oncológicos y las variables analíticas

En la tabla 7 se muestran los resultados del estudio del papel de las variables hematológicas analizadas en nuestra serie en relación con los resultados oncológicos (persistencia bioquímica, recurrencia bioquímica, fallo bioquímico y recaída clínica). No se ha encontrado ninguna relación estadísticamente significativa en los resultados. Solo PLR se relaciona con la persistencia bioquímica pero sin llegar a la significación estadística.

Tabla 7. Relación entre los resultados oncológicos de la pieza de prostatectomía radical y parámetros analíticos

Variables	Linfocitos	Neutrófilos	Plaquetas	PLR	NLR
Persistencia bioquímica	0,400	0,412	0,060	0,069	0,689
Recurrencia bioquímica	0,501	0,772	0,526	0,815	0,838
Fallo bioquímico	0,259	0,424	0,444	0,297	0,917
Recaída clínica	0,098	0,078	0,631	0,212	0,633

5. Discusión

En las dos últimas décadas se constata el papel clave de la inflamación en la carcinogénesis¹²³, de la misma manera que el microambiente inflamatorio que rodea al tumor. Ente de los parámetros hematológicos relacionados con la inflamación, la NLR y la PLR están adquiriendo relevancia como indicadores pronósticos en muchos tumores como ovario, hepatocarcinoma, colorectal^{146,147,149} y en cáncer de próstata metastásico^{152,153}.

La evidencia del papel de NLR y PLR en pacientes con cáncer de próstata localizado es muy limitada. En nuestro estudio se ha objetivado el papel de PLR como factor pronóstico desfavorable, al relacionarse con el grado de Gleason. Así, los pacientes con PLR mayor de la mediana (108,9) presentaban mayor probabilidad de tener un Gleason más agresivo, tanto en la biopsia como en la pieza de PR. Nuestros resultados son comparables a los publicados por Yuksel y cols.²⁷⁹. Un PLR elevado puede ser debido a menores cifras de linfocitos, lo cual puede ser la traducción de un microambiente tumoral inmunosupresor. No se ha objetivado ninguna relación de IPN con el resto de factores pronósticos clásicos analizados, al igual que en la serie de Wang y cols.¹⁷⁹.

Existe controversia sobre el valor de NLR como factor pronóstico de fracaso bioquímico tras la PR. Nuestros resultados no muestran relación, coincidiendo con los publicados por otros autores publicadas^{154,157,158,280,281}. Sin embargo, otras publicaciones muestran el papel de NLR como factor pronóstico de fallo bioquímico^{155,160,163}. Habría que destacar que la media de NLR de nuestra serie (1,94) está muy por debajo de la objetivada en las series que muestran una relación estadísticamente significativa, en las que la mediana está entre 2,5 y 5. En los estudios que no se objetiva relación la ratio es inferior (1,76 - 2,6), similar a la de nuestro estudio. Esta diferencia en el valor de las ratios podría explicar en parte los resultados. De esta manera, los estudios que muestran el valor pronóstico de NLR (peor supervivencia con una ratio elevada) puede deberse a que NLR es debida a un bajo valor de linfocitos circulantes, lo que podría traducir un ambiente inmunosupresor.

Resultados similares se obtienen del análisis de PLR en nuestra serie. Tampoco permite demostrar su papel como factor pronóstico de fallo bioquímico, coincidiendo con lo publicado por otros autores^{156,157,159,282}. Exclusivamente Wang y cols.¹⁷⁹ han objetivado el papel de PLR como factor pronóstico de supervivencia libre de progresión y supervivencia global, pero en esta serie tanto el PSA como el estadio eran más desfavorable (media de PSA 100 ng/ml, 45% de los pacientes tenían metástasis), por lo que los resultados no podrían compararse con nuestra serie.

Dentro de las limitaciones de este estudio se incluye en primer lugar, el tipo de diseño del estudio ya que al tratarse de un estudio retrospectivo presenta sesgos inherentes a ello, como por ejemplo la exclusión de pacientes por déficit de datos clínicos, patológicos o analíticos. En segundo lugar, se trata de una serie con un pequeño tamaño muestral, si se compara con otros publicados que incluyen hasta 8350 pacientes. Tercero, los pacientes corresponden

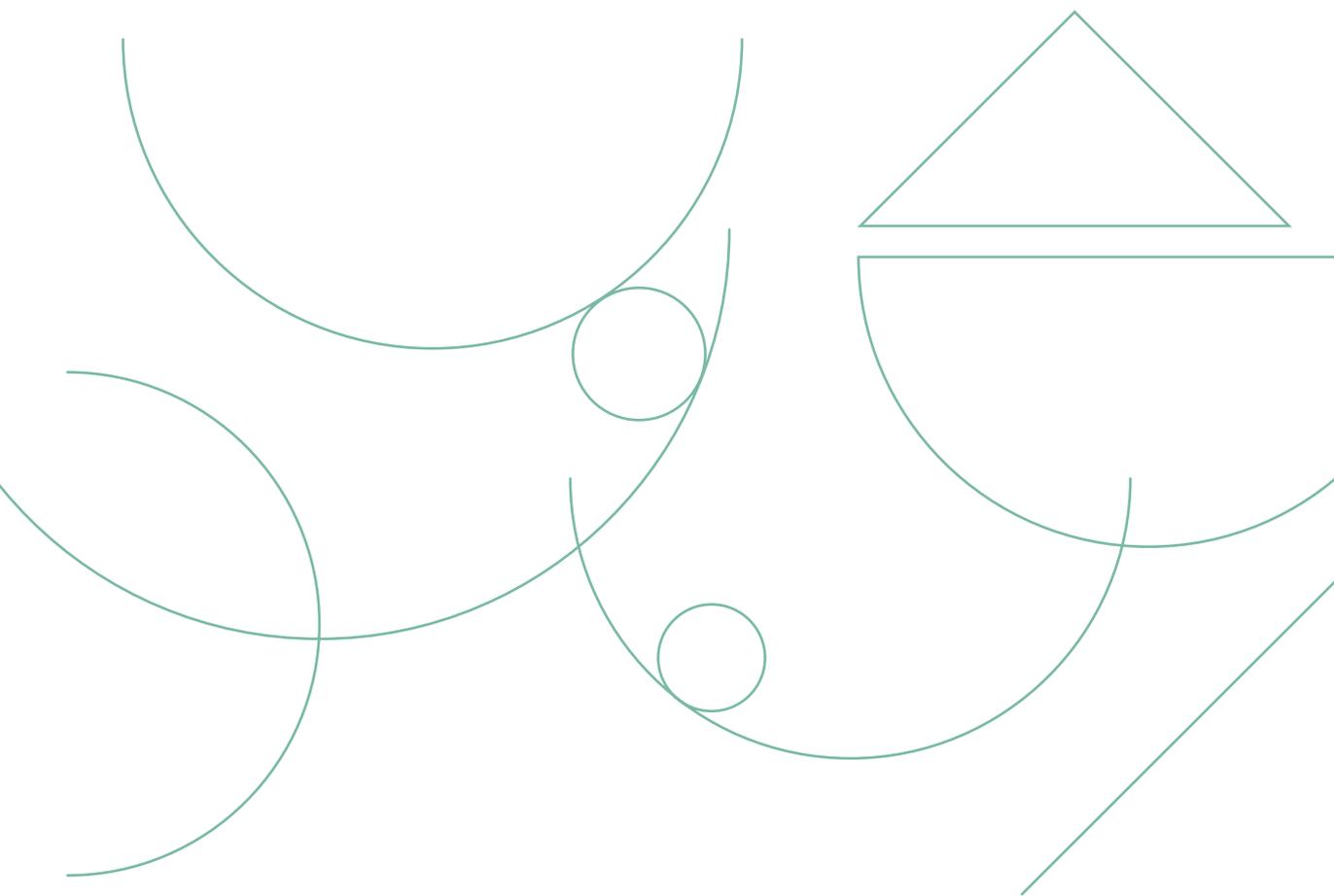
exclusivamente a un único centro. Cuarto, en los estudios publicados no existe un criterio único sobre el punto de corte a utilizar en cada ratio, lo que añade dificultad a la posible comparación entre estudios. Por último, otros marcadores de inflamación conocidos y ampliamente estudiados como la proteína C reactiva y la albúmina no pudieron ser analizados al no tratarse de parámetros solicitados en la analítica de manera rutinaria.

Como conclusión, con la literatura disponible y los hallazgos en nuestro estudio, la determinación de NLR y PLR en los pacientes con cáncer de próstata en estadios localizados no parece aportar información sobre el pronóstico de estos pacientes tras prostatectomía radical. La lenta evolución de la enfermedad y la escasa agresividad de la misma en estadios iniciales, podría justificar por qué no resulta patente la afectación sistémica a través de estos parámetros en sangre periférica, a diferencia de lo que ocurre en estadios más avanzados de la enfermedad.

Dado que se trata de marcadores fáciles de calcular, poco costosos y de solicitud en la práctica clínica habitual, no es difícil la realización de estudios prospectivos con series de mayor impacto para arrojar luz sobre la utilidad de los linfocitos, las plaquetas, los neutrófilos, el NLR y el PLR en el cáncer de próstata en estadio localizado. Hasta entonces, será necesario continuar con la investigación de biomarcadores, inclusive los moleculares, que se posicionen como factores pronósticos junto con los factores clásicos ya conocidos.

Capítulo VI

Papel del marcador de proliferación celular (Ki-67), gen reparador del ADN (MVP) y gen de supresión tumoral (p53) en pacientes con cáncer de próstata de riesgo clínico bajo e intermedio, y su relación con factores pronósticos clásicos y con el control oncológico



Capítulo VI. Papel del marcador de proliferación celular (Ki-67), gen reparador del ADN (MVP) y gen de supresión tumoral (p53) en pacientes con cáncer de próstata de riesgo clínico bajo e intermedio, y su relación con factores pronósticos clásicos y con el control oncológico

1. Resumen	179
2. Introducción	182
3. Material y Métodos	184
3.1. Pacientes	184
3.2. Inmunohistoquímica	184
3.3. Análisis estadístico	186
4. Resultados	187
4.1. Descripción de la serie y criterios de inclusión.....	187
4.2. p53.....	190
4.3. Ki-67.....	190
4.4. Major Vault Protein (MVP).....	192
5. Discusión	195

1. Resumen

Objetivo: El cáncer de próstata sigue siendo la neoplasia maligna no cutánea más frecuente en los hombres y dada la heterogeneidad del comportamiento de este tumor, ha aumentado el interés por biomarcadores con la intención de mejorar la predicción de los resultados más allá de las características de pronóstico clínico ya bien establecidas. El objetivo de este estudio es evaluar el valor pronóstico de factores relacionados con la carcinogénesis como p53, Ki-67 y MVP en la progresión bioquímica, frente a factores pronósticos clínicos y patológicos clásicos, en pacientes con adenocarcinoma de próstata en estadio localizado con riesgo clínico bajo e intermedio, que han sido tratados mediante prostatectomía radical.

Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo de los pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata en 2012 en el HUGCDN tratados con prostatectomía radical, y que presentaron un estadio localizado perteneciendo al grupo de riesgo clínico bajo e intermedio según la clasificación de D'Amico modificada. Se excluyeron aquellos pacientes con un riesgo clínico alto. Se analizó la expresión de p53, Ki-67 y MVP mediante estudio inmunohistoquímico (IHQ) en la pieza de prostatectomía radical. Se realizó un análisis cuantitativo de la expresión de p53 y ki67. Para evaluar el

MVP, los pacientes se agruparon en función de los niveles de su expresión de MVP: débil o inexistente (grupo 1) frente una expresión fuertemente positiva (grupo 2). Se estudia la relación con los factores clínico-patológicos y su papel pronóstico en el fallo bioquímico. El análisis estadístico fue realizado mediante SPSS v.21.

Resultados: De los 54 pacientes intervenidos en dicho periodo, 52 cumplieron con los criterios de inclusión. La media de edad fue de 61,3 años ($\pm 5,86$), la media de PSA fue de 7,6 ng/ml ($\pm 3,30$), el estadio clínico más frecuente fue T1c en 33 pacientes (62,3%) y el grado de Gleason 6 (3+3) se observó en 28 pacientes (53,9%). Tras la cirugía el estadio patológico más frecuente fue T2c en 28 pacientes (53,8%), el grado de Gleason predominante fue 7 (3+4) en 34 pacientes (65,4%) y los márgenes quirúrgicos quedaron respetados en 31 pacientes (59,6%).

La expresión de p53 fue negativa en todos los casos por lo que no fue valorable su comparación con los resultados oncológicos de esta serie. En cuanto a Ki-67, la mediana de expresión fue del 1%, por lo que se subdividieron a los pacientes en función de ese valor. Una expresión de Ki-67 mayor al 1% se asoció en el análisis univariante con el estadio patológico ($p < 0,001$), con los márgenes quirúrgicos afectados ($p = 0,011$) y con el riesgo de fallo bioquímico ($p = 0,029$). Sin embargo, Ki-67 no resultó un factor pronóstico independiente de fallo bioquímico en el análisis multivariante ($p = 0,218$). En relación a la expresión de MVP, 40 pacientes presentaron una expresión débil o inexistente (grupo 1), y 12 pacientes una expresión fuertemente positiva (grupo 2). En el análisis univariante no se confirmó una asociación entre MVP y las variables pronósticas patológicas, sin embargo, el grupo 1 de MVP presentaba mayor riesgo de fallo bioquímico en el subgrupo de pacientes con factores de mal pronóstico tras la cirugía ($p = 0,023$).

Conclusión: La proliferación tumoral medida mediante Ki-67 se relaciona con el riesgo de enfermedad extraprostática, con los márgenes quirúrgicos y con el fallo bioquímico. Por otro lado, la expresión de MVP podría representar un marcador indirecto de hormonodependencia en pacientes con factores pronósticos desfavorables tras prostatectomía radical. No se puede concluir el papel de p53 en nuestra serie. Se necesita continuar la búsqueda de marcadores relacionados con la carcinogénesis tumoral que ayuden en la identificación de factores pronósticos en cáncer de próstata localizado.

2. Introducción

El cáncer de próstata es el segundo tumor más frecuente. Aproximadamente un 30% de los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado van a presentar progresión de la enfermedad tras someterse a una prostatectomía radical, por lo que es necesario conocer los pacientes con mayor riesgo de progresión para evaluar la necesidad de tratamientos complementarios. Con este objetivo se inicia la búsqueda de diferentes biomarcadores pronósticos, que nos permitan clasificar a los pacientes en función del riesgo que presenten de recurrencia de la enfermedad.

El gen p53, también conocido como guardián del genoma, regula el crecimiento celular y tiene un papel crítico en el mantenimiento de la estabilidad genómica y la inducción de la apoptosis en células con daño irreparable en el ADN. La inactivación del gen supresor tumoral p53 es una de las alteraciones genéticas más frecuentes en tumores malignos. El estudio de la expresión de la proteína p53 mediante inmunohistoquímica traduce la alteración de dicho gen. En el cáncer de próstata hay estudios que muestran resultados contradictorios de su utilidad como factor pronóstico añadido a los marcadores clásicos^{183,187}.

Ki-67 es una proteína nuclear que se encuentra presente durante todas las fases activas del ciclo celular (G1, S, G2 y M), pero está ausente en las células

en reposo (G0)^{196,197}. Por lo tanto, la expresión de Ki-67 representa una medición de la fracción de crecimiento celular. A su vez, se ha descrito que la expresión de Ki-67 se correlaciona con la iniciación, la progresión, las metástasis y el pronóstico de varios tipos de tumores, incluido el cáncer de próstata, de manera que permite su uso como un marcador de agresividad tumoral²⁰².

La determinación de Ki-67 y p53 mediante inmunohistoquímica (IHC) es un método eficaz para evaluar el pronóstico en varios tipos de tumores²⁰⁵ y que tiene la ventaja añadida de estar disponible en los servicios de anatomía patológica.

MVP es la proteína principal del complejo vault, una macroestructura proteica que se localiza en el citoplasma de las células eucariotas, y cuya función se cree está relacionada con el transporte núcleo-citoplasma. La expresión de MVP se ha asociado con el desarrollo y la progresión tumoral porque inhibe la apoptosis y favorece la proliferación²²⁶. A su vez, la sobreexpresión de MVP se ha relacionado con la resistencia a múltiples fármacos mediante el transporte de drogas fuera de sus objetivos intracelulares y mediante el secuestro de las mismas en vesículas para su exocitosis²²⁵. Los estudios de MVP en cáncer de próstata son escasos.

El objetivo del presente capítulo es evaluar la capacidad predictiva de fallo bioquímico de la expresión de p53, Ki-67 y MVP en comparación con factores pronósticos clásicos en pacientes con adenocarcinoma de próstata con riesgo clínico bajo e intermedio y sometidos a prostatectomía radical.

3. Material y métodos

3.1. Pacientes

Se incluyeron en este estudio todos los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata que recibieron tratamiento con intención curativa mediante prostatectomía radical laparoscópica durante el año 2012 en el Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (HUGCDN).

Como criterio de inclusión era necesario disponer en el momento del diagnóstico inicial de tacto rectal, PSA y ecografía transrectal de próstata con su correspondiente estudio histológico que aportó el grado de Gleason de la biopsia (debía ser realizada en el HUGCDN). Los pacientes se agruparon según la clasificación de D'Amico modificada aplicable al inicio del estudio (2012)²⁸³ en grupo de riesgo clínico bajo, intermedio o alto. Como criterio de exclusión se incluye aquellos pacientes estadificados como alto riesgo clínico.

Tras la prostatectomía radical con intención curativa los pacientes continuaron con un protocolo de seguimiento realizado mediante mediciones de PSA y tacto rectal de manera semestral.

3.2. Inmunohistoquímica

Las biopsias se incluyeron en parafina y se cortaron en el vibrátomo secciones de

4mm. Se eligieron aleatoriamente diez campos con objetivo de 400x, de manera que se contabilizaban al menos 1000 células tumorales por cada sección.

Para la detección de p53 se utilizó un anticuerpo monoclonal de ratón (Clona (Bp53-11), Ventana Medical System), con un periodo de incubación de 24 horas a 4°C para posteriormente realizar la búsqueda de la tinción de los núcleos de las células tumorales.

Para la estimación de la proliferación celular mediante Ki-67 se utilizó el anticuerpo monoclonal de ratón (Clona (30-9), Ventana Medical System). Se incubó durante 24h a 4°C. La positividad consiste en la tinción en los núcleos de las células tumorales. La fracción de crecimiento del tumor se expresa como el porcentaje de núcleos teñidos. El índice de expresión de Ki-67 se obtiene contando al menos 1000 células con un objetivo de 400X, en las zonas de máxima expresión del marcador.

Para el análisis de la expresión de MVP se utilizó un anticuerpo monoclonal de ratón (LRP/MVP Ab-2 clona 1032, Neomarkers, CA). Se empleó un sistema de puntuación semi-cuantitativa en el que se incluyó el porcentaje de células teñidas y la intensidad de la tinción intranuclear o citoplasmática. La intensidad de la tinción se definió como 0 para negativo, 1+ para débil, 2+ para moderado y 3+ para fuerte. Y el área positiva se calculó como la fracción (10x) de células tumorales teñidas en todo el tumor. La expresión de MVP se clasificó como bajo o grupo 1 si la expresión fue negativo o ligeramente positivo (puntuación 0 o 1) o alto si fue fuertemente positivo (puntuación 2-3).

Todas las muestras fueron valoradas por observadores que desconocían las características clínicas y patológicas de los pacientes.

3.3. Análisis estadístico.

Se utilizarán tablas de contingencia (χ^2 y el test de fisher) para analizar la relación de Ki-67 (variables dicotomizadas por su mediana) y MVP (variable dicotomizada según su nivel de expresión) con las diferentes variables pronósticas patológicas clásicas.

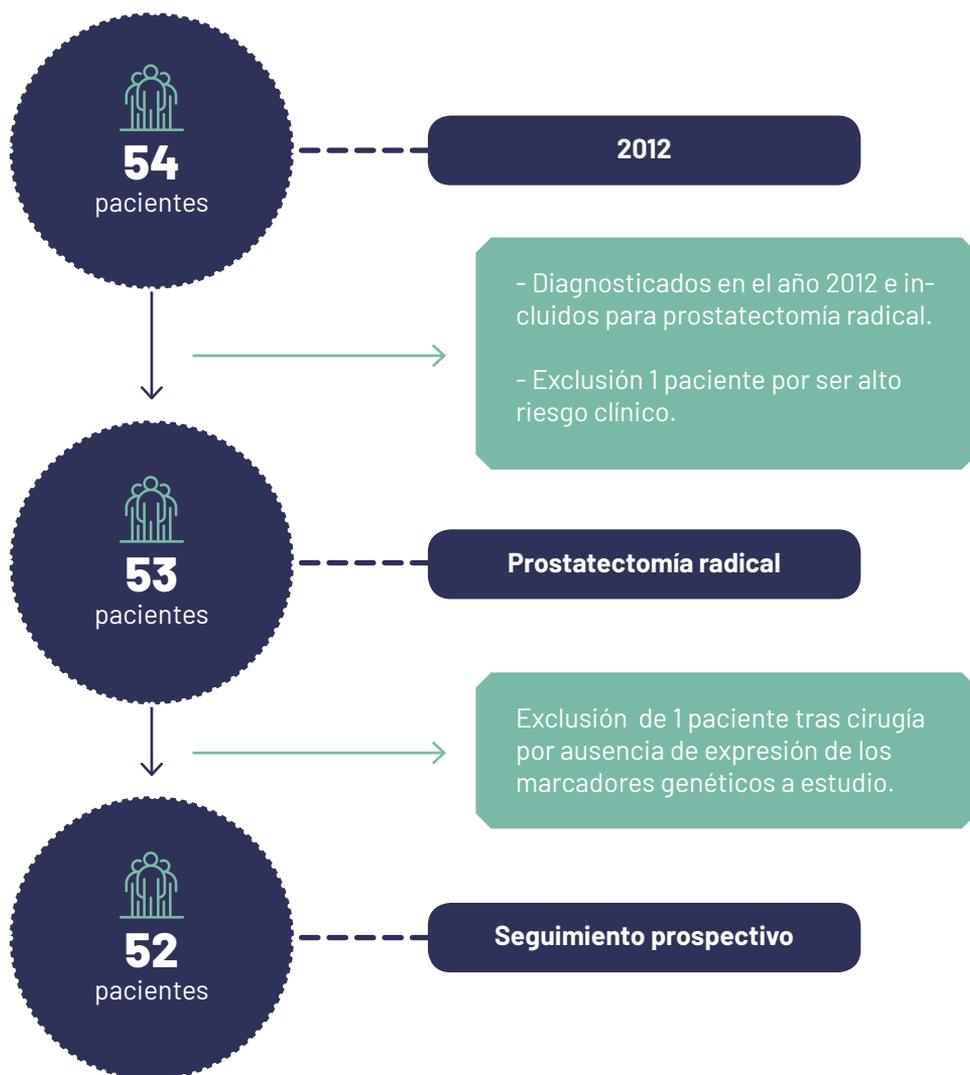
Mediante Kaplan-Meier (log Rank) se analizará la relación de Ki-67 y MVP con el riesgo de fallo bioquímico. Con una regresión de COX multivariante se calculará la influencia de las diferente variables como factor pronóstico independiente de fallo bioquímico. El análisis se realizará con el programa estadístico SPSS, versión 21.

4. Resultados

4.1. Descripción de la serie y criterios de inclusión

En este periodo 54 pacientes con adenocarcinoma de próstata fueron referidos a prostatectomía radical laparoscópica. Un paciente se excluyó del estudio por pertenecer al grupo de alto riesgo clínico. En un paciente no pudo realizarse la inmunotinción de las diferentes oncoproteínas (p53, Ki-67, MVP) de forma satisfactoria tras varios intentos por lo que también se excluyó del estudio. Por tanto, 52 pacientes quedaron incluidos en el análisis (Tabla 1).

Tabla 1. Diagrama de pacientes incluidos en el estudio.



La media de edad de la serie fue de 61,30 años ($\pm 5,86$) y el PSA medio de 7,62 ng/ml ($\pm 3,30$). El estadio clínico más frecuente era el T1c (62,3%) y el Gleason 6 (3+3) se diagnosticó en el 53,9%. Tras la cirugía el estadio patológico más frecuente fue T2c en 28 pacientes (53,8%), el grado de Gleason predominante

fue 7 (3+4) en 34 pacientes (65,4%) y los márgenes quirúrgicos quedaron respetados en 31 pacientes (59,6%). Se pueden ver de forma detallada las características clínicas y patológicas, pre y postcirugía, de la serie en las tablas 2 y 3, así como su distribución por grupos de riesgo.

Podemos ver las características pronósticas clínicas de esta serie en la tabla 1, y las variables pronósticas patológicas en la tabla 2.

Tabla 2. Variables pronósticas clínico-patológicas precirugía.

Variables (n = 52)	Media (desv. Tip.)	Mediana (mín. - máx.)
Edad	61,30 (5,86)	62,5 (47 - 77)
PSA	7,62 (3,30)	6,95 (1,20 - 19,00)
	Frecuencia	%
Estadio clínico		
T1c	33	62,3
T2a	máx.,5	
T2b	5	9,4
T2c	10	18,9
Grado Gleason		
6 (3 + 3)	28	53,9
7 (3 + 4)	19	36,5
7 (4 + 3)	5	9,6
Grupos de riesgo clínico		
Bajo Riesgo	17	32,7
Riesgo Intermedio	35	67,3

Tabla 3. Variables pronósticas patológicas postcirugía

Variables	Frecuencia	%
Estadio patológico		
pT2a	5	9,6
pT2b	2	3,8
pT2c	28	53,8
pT3a	16	30,8
pT3b	1	1,9
Estadio patológico dicotómico		
Intraprostático ≤ pT2c	35	67,3
Extraprostático ≥ pT3	17	32,7
Grado de Gleason		
6 (3 + 3)	13	25,0
7 (3 + 4)	34	65,4
7 (4 + 3)	5	9,6
Márgenes quirúrgicos		
R0	31	59,6
R1	21	40,4
Grupo de riesgo patológico		
Bajo Riesgo	9	17,3
Riesgo Intermedio	15	28,8
Alto Riesgo	28	53,8

4.2. p53

La expresión de p53 resultó negativa en todos los pacientes de esta serie, por lo que no procede el análisis con las variables pronósticas clásicas ni con los resultados oncológicos a largo plazo.

4.3. Ki-67

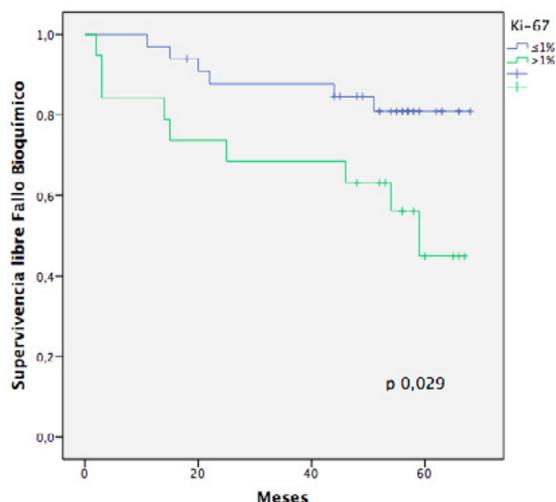
La media de la expresión de Ki-67 fue de 1,62. Para analizar la expresión de Ki-67 se calculó su mediana en nuestra serie, siendo esta del 1%, y a partir de ahí se subdividió a los pacientes siguiendo este punto de corte para relacionarlo con las variables patológicas clásicas (tabla 4). La expresión de Ki-67 se relacionó con el estadio patológicos ($p < 0,001$) y con los márgenes quirúrgicos ($p = 0,011$), pero no lo hizo con el grado de Gleason.

Tabla 4. Variables pronósticas patológicas subdivididas en función de la expresión de Ki-67.

Variables n = 52	Ki-67 \leq 1 (n = 33)	Ki-67 $>$ 1 (n = 19)	p
Estadio patológico			<0,001
pT2	28 (80,0)	7 (20,0)	
pT3	5 (29,4)	12 (70,6)	
Grado de Gleason patológico			0,507
\leq 6	10 (76,9)	3 (23,1)	
7(3+4)	20 (58,8)	14 (41,2)	
7(4+3)	3 (60,0)	2 (40,0)	
Márgenes quirúrgicos			0,011
Negativos	24 (77,4)	7 (22,6)	
Positivos	9 (42,9)	12 (57,1)	
Grupos de riesgo patológicos			0,020
Bajo riesgo	8 (88,9)	1 (1,11)	
Riesgo Intermedio	12 (80,0)	3 (20,0)	
Alto riesgo	13 (46,4)	15 (53,6)	

Si relacionamos mediante un análisis univariante con Kaplan Meier la expresión de Ki-67 con el fallo bioquímico vemos que aquellos pacientes con una expresión de Ki-67 mayor al 1% presentan un mayor fallo bioquímico frente a aquellos con una expresión inferior al 1% resultando esta estadísticamente significativa ($p=0,029$) (Fig. 1).

Figura 1. Supervivencia libre fallo bioquímico según la expresión de Ki-67



En el análisis multivariante se relacionó con el fallo bioquímico de manera estadísticamente significativa el grado de Gleason y los márgenes quirúrgicos, no resultando así el Ki-67 ($p=0,218$) (Tabla 5).

Tabla 5. Análisis multivariante entre fallo bioquímico y parámetros patológicos de la pieza de prostatectomía + Ki-67

Variables	HR	(IC 95%)	p
Edad	1,010	0,926 - 1,102	0,825
Estadio patológico	0,940	0,187 - 4,721	0,940
Grado de Gleason			
≤6			ref
7 (3+4)	0,153	0,025 - 0,925	0,041
7 (4+3)	0,016	0,002 - 0,128	<0,001
Márgenes quirúrgicos	0,054	0,010 - 0,295	0,001
Ki-67 (≤1 vs >1)	0,343	0,062 - 1,881	0,218

4.4. Major Vault Protein (MVP)

El análisis semi-cuantitativo de la expresión de MVP en nuestra serie mostró 40 pacientes con ausencia de expresión de MVP (negativo) o expresión ligeramente positiva (grupo 1) y 12 pacientes con expresión intensa (grupo 2).

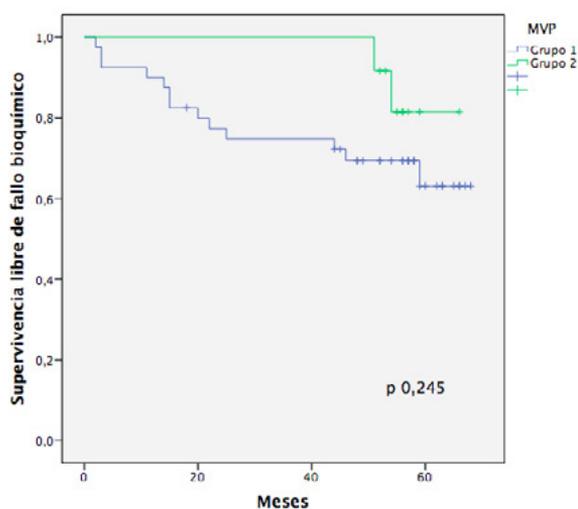
No se observó una asociación significativa entre la expresión de MVP y las variables pronósticas patológicas clásicas estudiadas (Tabla 6).

Tabla 6. Variables pronósticas patológicas clásicas subdivididas en función de la expresión de MVP

Variables n = 52	Grupo 1 (n = 40)	Grupo 2 (n = 12)	p
Estadio patológico			0,071
pT2	30 (85,7)	5 (14,3)	
pT3	10 (64,7)	7 (41,2)	
Grado de Gleason patológico			0,282
≤6	12 (92,3)	1 (7,7)	
7 (3+4)	24 (70,6)	10 (29,4)	
7 (4+3)	4 (80,0)	1 (20,0)	
Márgenes quirúrgicos			0,918
Negativos	24 (77,4)	7 (22,6)	
Positivos	16 (76,2)	5 (23,8)	
Grupos de riesgo patológicos			0,130
Bajo riesgo	9 (100)	0	
Riesgo Intermedio	12 (80,0)	3 (20,0)	
Alto riesgo	19 (67,9)	9 (32,1)	

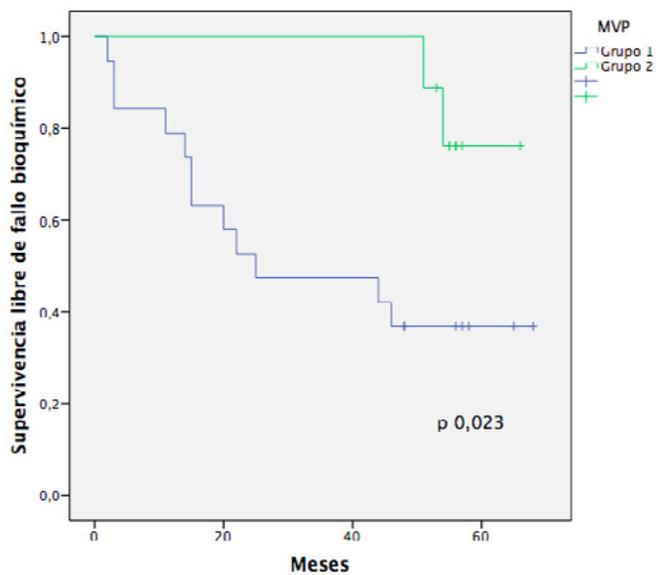
Se analizó la relación entre la expresión de MVP y el riesgo de fallo bioquímico sin que se objetivara una diferencia estadísticamente significativa (Fig. 2).

Figura 2. Riesgo de Fallo Bioquímico según la expresión de MVP en la serie global



Si se realiza el análisis en el subgrupo de pacientes (28 pacientes) con factores de riesgo de mal pronóstico tras la cirugía (Grado de Gleason ≥ 7 , estadio patológico $\geq T3$ y márgenes quirúrgicos positivos), y por tanto, con mayor riesgo de presentar fallo bioquímico, se objetiva que la expresión de MVP pasa a alcanzar una significación estadística ($p=0,023$) (Fig. 3). Así, los pacientes con menor expresión de MVP son los que tienen mayor riesgo de fallo bioquímico.

Figura 3. Riesgo de Fallo Bioquímico según la expresión de MVP en los pacientes de alto riesgo patológico.



5. Discusión

El cáncer de próstata es un tumor de crecimiento local y regional en el cual los tratamientos como la cirugía o la irradiación tienen un papel principal. Si bien, la extensión local de la enfermedad es el factor pronóstico más conocido, es evidente que el fenotipo tumoral, definido por la capacidad proliferativa (medido mediante Ki-67), o la expresión de oncoproteínas como p53 y MVP, permiten conocer mejor la conducta biológica de un tumor concreto. Los tumores mantienen, en general, una cierta relación entre proliferación y apoptosis, y altos índices de ambos procesos se relacionan con peores resultados clínicos.

En relación al papel de p53 en el cáncer de próstata en estadio localizado, no se ha podido realizar el análisis en nuestra serie al ser negativa la expresión de p53 en todas las muestras analizadas, a pesar de disponer de un control adecuadamente positivo. Al revisar la literatura se objetiva que el cáncer de próstata muestra baja expresión de p53 en prácticamente todos los estudios, resultando positiva entre el 2,5 y el 40% de los pacientes según las series^{183,189,190}. El estudio que muestra mayor evidencia del papel de p53 es el publicado en 2008 por Schlomm y cols.¹⁸³ que objetiva una relación estadísticamente significativa entre la expresión de p53 y la agresividad de la enfermedad (estadio y Gleason patológico) y el riesgo de recaída. Este estudio se habían incluido 2514 pacientes (frente a los 52 de nuestra serie). Es probable que la inclusión de un

mayor número de pacientes sea necesario en la obtención de resultados más concluyentes, debido a la baja expresión de p53 en estadios localizados de la enfermedad. Esta baja expresión puede traducir el escaso papel de p53 en la carcinogénesis en esta fase de la enfermedad.

Con respecto a Ki-67, en nuestra serie realizamos el análisis utilizando la mediana, observando que existía una relación estadísticamente significativa en el análisis univariante entre la expresión de Ki-67 y el estadio patológico ($p < 0,001$) y con los márgenes quirúrgicos ($p = 0,011$). De esta manera los pacientes con una expresión de Ki-67 $> 1\%$ tenían mayor probabilidad de presentar un estadio patológico más avanzado y márgenes quirúrgicos positivos. Estos resultados son comparables a los observados en otras series^{219,221,284}. Además, la expresión de Ki-67 se relacionó de manera estadísticamente significativa con el riesgo de fallo bioquímico ($p = 0,029$) en el análisis univariante, aunque no se consideró factor pronóstico independiente de resultados oncológicos en el análisis multivariante ($p = 0,218$). Estos resultados coinciden con los publicados en el metaanálisis de Berlin y cols.²¹² que muestra una asociación estadísticamente significativa entre la expresión de Ki67 y la supervivencia libre de progresión, de manera que una elevada expresión de Ki-67 es un factor pronóstico desfavorable para los resultados oncológicos. Los estudios incluidos en este metaanálisis muestran un N muy variada (91 a 1004 pacientes) y una expresión media de Ki-67 amplia, por lo que tampoco existe unanimidad en cuanto al punto de corte a utilizar. A pesar que es un tumor poco proliferativo si lo comparamos con otras localizaciones, la proliferación tumoral medida mediante Ki-67 (una prueba de fácil acceso en la práctica clínica) es un factor pronóstico que puede contribuir a la toma de decisiones terapéuticas.

La expresión de MVP se ha relacionado con aumento de proliferación, menor apoptosis y mayor agresividad en diferentes tumores^{230,233}, pero también con peor respuesta o resistencia a quimioterapia^{232,236-238}.

Existe un número limitado de estudios que evalúan el papel de MVP en cáncer de próstata. Sin embargo en nuestra serie, no se pudo demostrar relación de la expresión de MVP con ninguna de las variables pronósticas patológicas analizadas, ni tampoco con el riesgo de fallo bioquímico a largo plazo. Sin embargo, al realizar el subanálisis del grupo de riesgo más desfavorable, se observó una relación estadísticamente significativa entre la expresión de MVP y el riesgo de fallo bioquímico. Así, entre los pacientes con factores de alto riesgo para presentar fallo bioquímico tras la cirugía, la mayor expresión de MVP se relacionó con menor riesgo de fallo bioquímico en nuestra serie ($p=0,023$). No se puede realizar comparativa de nuestros resultados con la literatura ya que nuestro estudio es el primero que analiza el papel de MVP determinado mediante IHQ en el cáncer de próstata localizado. Cuando revisamos estudios publicados con otros tumores hormonodependientes como la mama, se observa que la expresión de MVP parece relacionarse con la hormonodependencia propia del tumor, es decir, es un indicador de proliferación debido a estímulo hormonal. Así, la estimulación hormonal induciría la expresión de MVP, como repuesta de proliferación e inhibición de apoptosis. Esto podría explicar por qué en el grupo de riesgo más desfavorable, los pacientes con mayor expresión de MVP continuaran siendo hormonodependientes y por tanto tuvieran menor riesgo de fallo bioquímico, mientras que el grupo con menor expresión podrían haber empezado a hacerse hormonoresistentes. Es decir, este subgrupo con menor expresión de MVP tendría vías de proliferación diferentes al estímulo hormonal y por tanto se hacen resistentes a las terapias de deprivación androgénica^{285,286}.

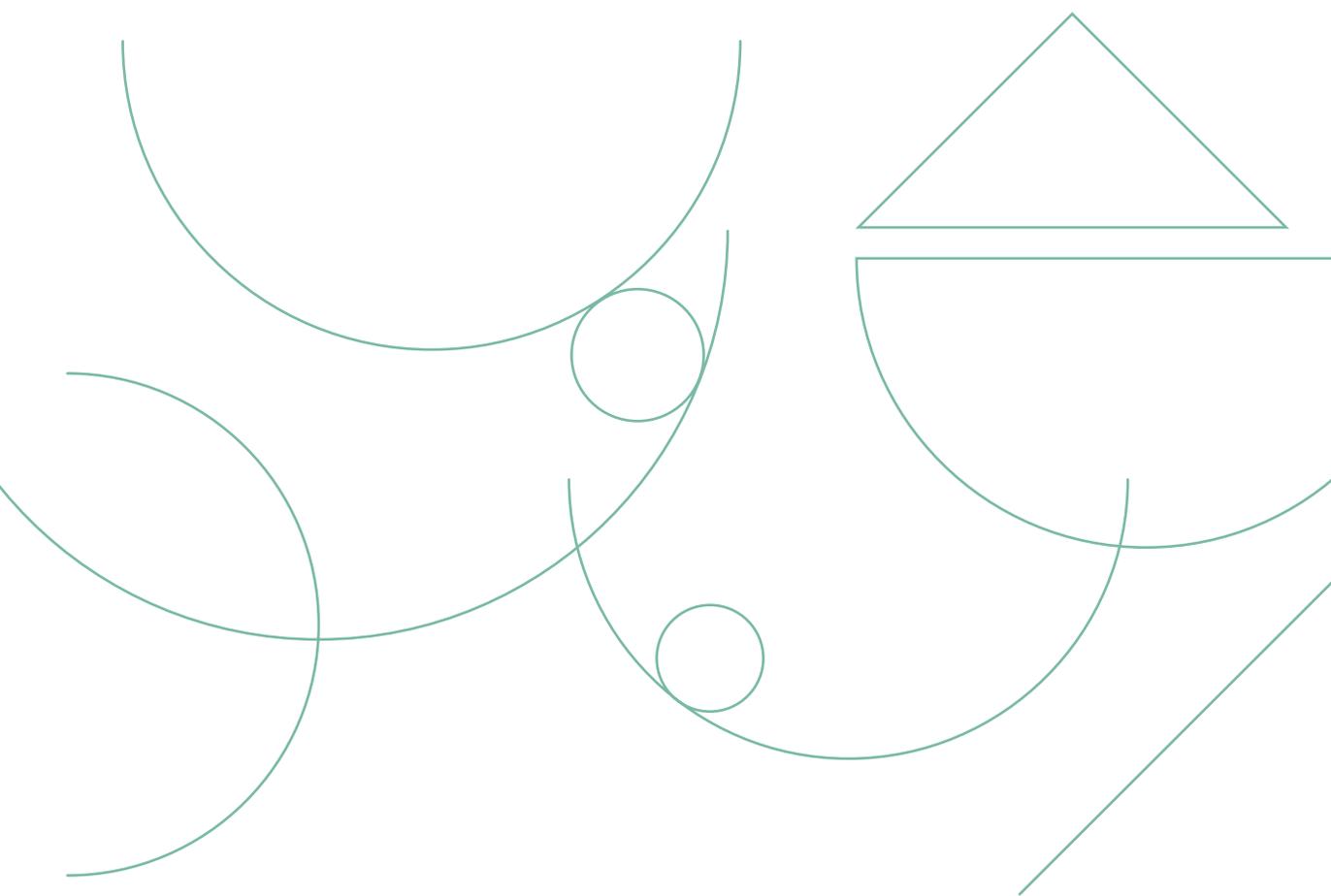
En conclusión, en nuestra serie la expresión de p53 fue negativa en todas las muestras analizadas por lo que no se puede concluir su utilidad como biomarcador en nuestro subgrupo de pacientes. La expresión de Ki-67 en el tejido tumoral prostático se relaciona con la agresividad de la

enfermedad (extensión extraprostática, márgenes quirúrgicos) así como con el fallo bioquímico, determinando su utilidad como factor pronóstico de resultados oncológicos. Por último, la expresión de MVP, si bien no se ha relacionado con factores pronósticos clásicos ni con el riesgo de fracaso bioquímico, ha permitido identificar en el grupo de pacientes de riesgo más desfavorable un subgrupo con mayor riesgo de recidiva bioquímica. En estos pacientes la expresión de MVP podría representar un marcador indirecto de hormonodependencia (probablemente debido a una transformación en estos tumores de su fenotipo hacia mayor resistencia hormonal).

Se debe seguir estudiando la agresividad tumoral mediante marcadores moleculares como Ki-67 y MVP entre otros, para conocer su papel en la carcinogénesis. Este hecho nos permitiría modular los tratamientos, orientándolos hacia una mayor intensidad terapéutica con combinación de las diferentes modalidades disponibles, cirugía asociado a radioterapia, en pacientes que a pesar de tener tumores aparentemente poco extendidos y por tanto de buen pronóstico, muestran características biológicas de proliferación elevada que podrían modificar las expectativas del control de la enfermedad a largo plazo.

Capítulo VII

Conclusiones

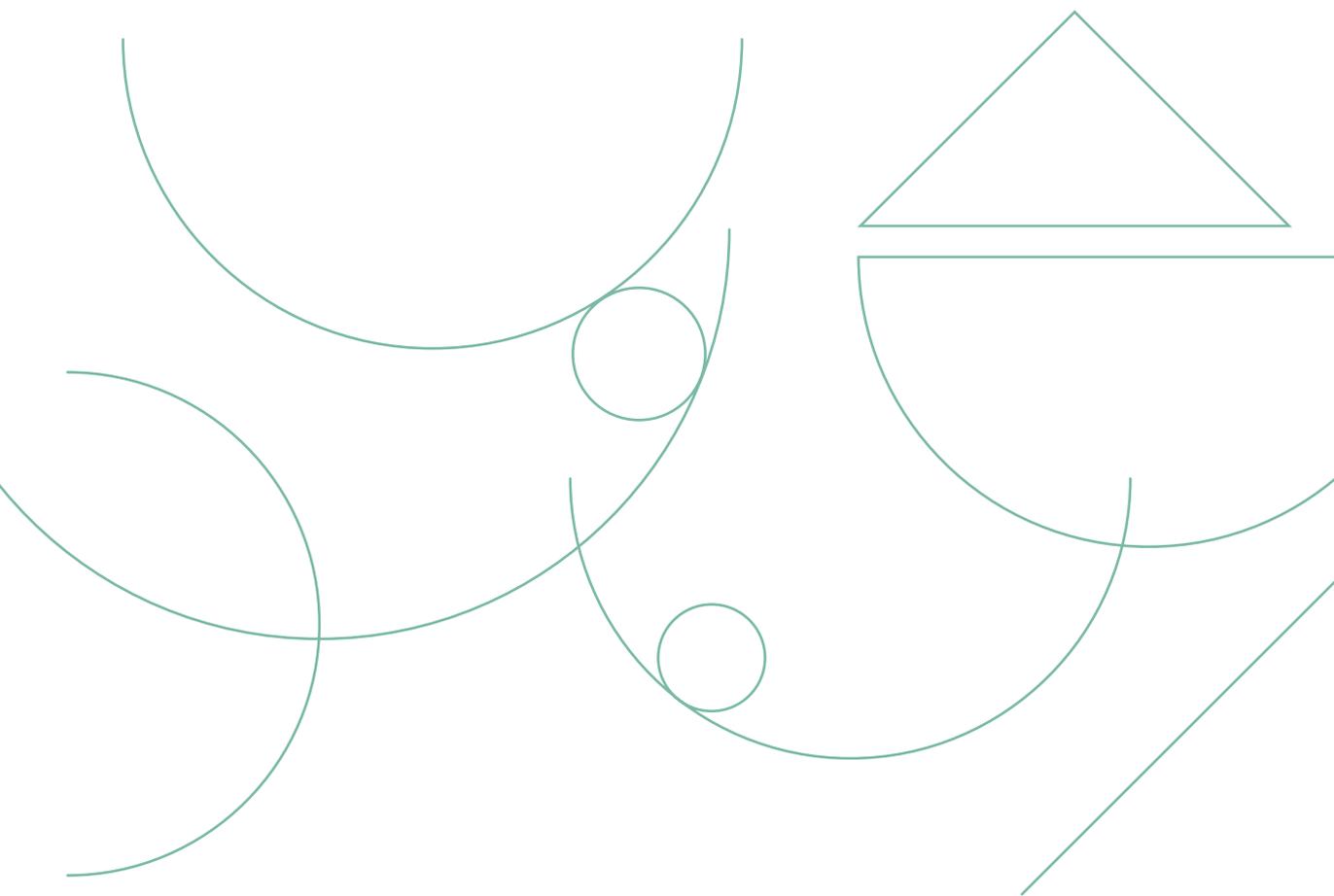


Conclusiones

1. Los factores pronósticos clínico-patológicos clásicos continúan siendo de gran utilidad para clasificar a los pacientes en función del riesgo de fallo bioquímico a largo plazo en pacientes con cáncer de próstata tras cirugía.
2. El papel de la invasión perineural tumoral en el cáncer de próstata continúa siendo controvertido. En nuestro estudio, la invasión perineural en la pieza de prostatectomía se relacionó con mayor agresividad tumoral, mediante un grado de Gleason más indiferenciado y mayor riesgo de márgenes quirúrgicos positivos. Sin embargo no se relacionó con los resultados oncológicos a largo plazo.
3. La respuesta inflamatoria sistémica estimada mediante la ratio neutrófilo-linfocito y la ratio plaquetas-linfocito no parecen ser factores pronósticos independientes de los resultados oncológicos en pacientes con cáncer de próstata localizado. Al tratarse de una etapa inicial de la enfermedad es lógico pensar que se traduzca en una ausencia de alteración de la respuesta inflamatoria sistémica.
4. El estudio de marcadores de proliferación, como la expresión de Ki-67, confirma en nuestra serie su papel como factor predictivo de agresividad tumoral y factor pronóstico de riesgo de fallo bioquímico. Sin embargo, la expresión de major vault protein, complejo proteico relacionado con la reparación del ADN y

además asociado en múltiples estudios con una resistencia a los tratamientos oncológicos asociada a la expresión de la misma, no se observa en nuestra serie como un factor pronóstico tras la cirugía, sino que podría representar un marcador indirecto de hormonodependencia.

Bibliografía



Bibliografía

1. Cunha, G. R. et al. Development of the human prostate. *Differentiation* 1-22 (2018).
2. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of Prostate Anatomy, Histology, and Pathology. *Endocrinology and Metabolism Clinics of NA*. Elsevier Inc 1;40(3):565-75 (2011).
3. Schiffer, L., Arlt, W. & Storbeck, K.-H. Intracrine androgen biosynthesis, metabolism and action revisited. *Molecular and Cellular Endocrinology* 465, 4-26 (2018).
4. McNeal, J. E. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am. J. Clin. Pathol.* 49, 347-357 (1968).
5. McNeal, J. E. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 2, 35-49 (1981).
6. McNeal, J. E. Normal and pathologic anatomy of prostate. *Urology* 17, 11-16 (1981).
7. McNeal, J. E. Normal histology of the prostate. *Am. J. Surg. Pathol.* 12, 619-633 (1988).
8. Choi, Y.J., Kim, J.K., Kim, N., Kim, K.W., Choi, E.K., Cho, K.S. Functional MR Imaging of Prostate Cancer. *RadioGraphics* 27, 63-75 (2007).
9. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 68, 7-30 (2018).
10. Bray, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 68, 394-424 (2018).
11. Scardino, P. T., Weaver, R. & Hudson, M. A. Early detection of prostate cancer. *Hum. Pathol.* 23, 211-222 (1992).
12. Pettaway, C. A. et al. Prostate specific antigen and pathological features of prostate cancer in black and white patients: a comparative study based on radical prostatectomy specimens. *Journal of Urology* 160, 437-442 (1998).
13. Kimura, T. & Egawa, S. Epidemiology of prostate cancer in Asian countries. *Int J Urol* 25, 524-531 (2018).
14. Zeegers, M. P. A., Jellema, A. & Ostrer, H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma. *Cancer* 97, 1894-1903 (2003).
15. Carter, B. S. et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *Journal of Urology* 150, 797-802 (1993).
16. Carter, B. S., Steinberg, G. D., Beaty, T. H., Childs, B. & Walsh, P. C. Familial risk factors for prostate cancer. *Cancer Surv.* 11, 5-13 (1991).
17. Porter, A. T., F A C R O & Ben-Josef, E. Humoral mechanisms in prostate cancer: A role for FSH. *Urol. Oncol.* 6, 131-138 (2001).

-
18. Wilson, J. D. & Roehrborn, C. Long-term consequences of castration in men: lessons from the Skoptzy and the eunuchs of the Chinese and Ottoman courts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84, 4324–4331(1999).
 19. Shimizu, H. et al. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *British Journal of Cancer* 63, 963–966 (1991).
 20. Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci E. Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *JAMA.* 305(24):2548– 2555 (2011).
 21. Lee, A. et al. The Impact of Tobacco Use on Outcomes and Toxicity in a Predominantly Minority Population of Males with Prostate Cancer Receiving External Beam Radiation. *Cureus* 1–12 (2017).
 22. Pound, C. R. et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 281, 1591–1597 (1999).
 23. Mottet, N., et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer(2019).
 24. Morote, J., Maldonado, X., Morales-Bárrera, R. & del grupo multidisciplinario para el estudio y tratamiento del cáncer de próstata Vall d'Hebron, E. N. Cáncer de próstata. *Medicina Clínica* 1–7 (2015).
 25. Rao, A. R., Motiwala, H. G. & Karim, O. M. A. The discovery of prostate-specific antigen. *BJU Int* 101, 5–10(2008).
 26. Stamey, T. A. et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 317, 909–916 (1987).
 27. Sokoll, L. J. & Chan, D. W. Prostate-specific antigen. Its discovery and biochemical characteristics. *Urologic Clinics of NA* 24, 253–259 (1997).
 28. Catalona, W. J. et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *Journal of Urology* 152, 2037–2042 (1994).
 29. Carter, H. B. et al. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J. Natl. Cancer Inst.* 98, 1521–1527 (2006).
 30. Vickers, A. J., Savage, C., O'Brien, M. F. & Lilja, H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 27, 398–403 (2009).
 31. Benson, M. C. et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *Journal of Urology* 147, 815–816 (1992).
 32. Seaman, E. et al. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urologic Clinics of NA* 20, 653–663 (1993).
 33. Catalona, W. J. et al. Use of the Percentage of Free Prostate-Specific Antigen to

- Enhance Differentiation of Prostate Cancer From Benign Prostatic Disease. *JAMA* 279, 1542 (1998).
34. Okotie, O. T. *et al.* Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology* 70, 1117–1120 (2007).
 35. Gray, J. M. *et al.* Prostatic evaluation by transrectal sonography: criteria for diagnosis of early carcinoma. *Radiology* 158, 91–95 (1986).
 36. Johnson, L. M., Turkbey, B., Figg, W. D. & Choyke, P. L. Multiparametric MRI in prostate cancer management. *Nature Publishing Group* 1–8 (2014).
 37. Barchetti, F. & Panebianco, V. Multiparametric MRI for Recurrent Prostate Cancer Post Radical Prostatectomy and Postradiation Therapy. *BioMed Research International* 2014, 1–23 (2014).
 38. Eichler, K. *et al.* Diagnostic Value of Systematic Biopsy Methods in the Investigation of Prostate Cancer: A Systematic Review. *Journal of Urology* 175, 1605–1612 (2006).
 39. Gordetsky, J. & Epstein, J. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. *Diagnostic Pathology* 1–8 (2016).
 40. Abdel-Rahman, O. Validation of American Joint Committee on Cancer eighth staging system among prostate cancer patients treated with radical prostatectomy. *Ther Adv Urol* 10, 35–42 (2017).
 41. Partin, A. W. *et al.* Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 277, 1445–1451 (1997).
 42. D'Amico, A. V. *et al.* Assessment of outcome prediction models for patients with localized prostate carcinoma managed with radical prostatectomy or external beam radiation therapy. *Cancer* 82, 1887–1896 (1998).
 43. D'Amico, A. V. *et al.* Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280, 969–974 (1998).
 44. D'Amico, A. V. *et al.* Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *Journal of Urology* 166, 2185–2188 (2001).
 45. Mohler, J.M., *et al.* NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate-Cancer Version 2.2018- February 14, 2018.
 46. Cooperberg, M. R. *et al.* Multiinstitutional validation of the UCSF cancer of the prostate risk assessment for prediction of recurrence after radical prostatectomy. *Cancer* 107, 2384–2391 (2006).
 47. Cooperberg, M. R., Hilton, J. F. & Carroll, P. R. The CAPRA-S score. *Cancer* 117, 5039–5046 (2011).

-
48. Tilki, D. *et al.* External validation of the CAPRA-S score to predict biochemical recurrence, metastasis and mortality after radical prostatectomy in a European cohort. *Journal of Urology* 1–17 (2014).
 49. Punnen, S. *et al.* Multi-institutional Validation of the CAPRA-S Score to Predict Disease Recurrence and Mortality After Radical Prostatectomy. *European Urology* 65, 1171–1177 (2014).
 50. D'Amico, A. V. *et al.* Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer* 95, 281–286 (2002).
 51. Stephenson, A. J. *et al.* Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J. Natl. Cancer Inst.* 98, 715–717 (2006).
 52. Stephenson, A. J. *et al.* Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *JCO* 23, 7005–7012 (2005).
 53. Kattan, M. W. *et al.* Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. *Urology* 58, 393–399 (2001).
 54. Kattan, M. W. *et al.* Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *JCO* 18, 3352–3359 (2000).
 55. Zelefsky, M. J. *et al.* Pretreatment nomogram predicting ten-year biochemical outcome of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Urology* 70, 283–287 (2007).
 56. Stephenson, A. J. *et al.* Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J. Clin. Oncol.* 25, 2035–2041 (2007).
 57. Kattan, M. W. *et al.* Nomogram incorporating PSA level to predict cancer-specific survival for men with clinically localized prostate cancer managed without curative intent. *Cancer* 112, 69–74 (2008).
 58. Kattan, M. W., Eastham, J. A., Stapleton, A. M., Wheeler, T. M. & Scardino, P. T. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 90, 766–771 (1998).
 59. D'Amico, A. V., Cote, K., Loffredo, M., Renshaw, A. A. & Schultz, D. Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *JCO* 20, 4567–4573 (2002).
 60. Kattan, M. W. *et al.* Pretreatment nomogram that predicts 5-year probability of metastasis following three-dimensional conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *JCO* 21, 4568–4571 (2003).
 61. Stephenson, A. J. *et al.* Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J. Clin. Oncol.* 27, 4300–4305 (2009).

62. D'Amico, A. V., Chen, M.-H., Roehl, K. A. & Catalona, W. J. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 351, 125–135 (2004).
63. Comploj, E. & Pycha, A. Experience with radical perineal prostatectomy in the treatment of localized prostate cancer. *Ther Adv Urol* 4, 125–131 (2012).
64. Schuessler, W. W., Schulam, P. G., Clayman, R. V. & Kavoussi, L. R. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology* 50, 854–857 (1997).
65. Song, W. et al. Comparison of Oncologic Outcomes and Complications According to Surgical Approach to Radical Prostatectomy: Special Focus on the Perineal Approach. *Clinical Genitourinary Cancer* 15, e645–e652 (2017).
66. Zael, S. R., et al. Morbilidad de la prostatectomía radical, complicaciones quirúrgicas tempranas y sus factores de riesgo; experiencia en el Hospital General Dr. Manuel Gea González. *Revista Mexicana de Urología*, 70(5):278-82 (2010).
67. Johansson, E., et al. Long-term quality-of-life outcomes after radical prostatectomy or watchful waiting: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomised trial. *Lancet Oncology*. Elsevier Ltd 20;12(9):891–9 (2011).
68. Liu C, Lopez DS, Chen M, Wang R. Penile Rehabilitation Therapy Following Radical Prostatectomy: A Meta-Analysis. *The Journal of Sexual Medicine*. Elsevier Inc 1;14(12):1496–503 (2017).
69. Darwish, O. M. & Raj, G. V. Management of biochemical recurrence after primary localized therapy for prostate cancer. *Front. Oncol.* 2, 48 (2012).
70. Mottet, N. et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology* 71, 618–629 (2017).
71. Antonarakis, E. S. et al. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. *BJU Int* 109, 32–39 (2012).
72. Khoddami, M., Khademi, Y., Kazemi Aghdam, M., and Soltanghoreae, H. Correlation between Gleason Scores in Needle Biopsy and Corresponding Radical Prostatectomy Specimens: A Twelve-Year Review. *Iran Journal Pathology*, Spring;11(2):120-6 (2016).
73. Kuroiwa, K., Shiraishi, T. & Naito, S. Gleason Score Correlation Between Biopsy and Prostatectomy Specimens and Prediction of High-grade Gleason Patterns: Significance of Central Pathologic Review. *Urology* 77, 407–411 (2011).
74. Eastham, J. A. et al. Prognostic Significance of Location of Positive Margins in Radical Prostatectomy Specimens. *Urology* 70, 965–969 (2007).
75. Pfitzenmaier, J. et al. Positive surgical margins after radical prostatectomy: do they have an impact on biochemical or clinical progression? *BJU Int* 102(10):1413–8 (2008).

-
76. Blute, M. L. *et al.* Anatomic site-specific positive margins in organconfined prostate cancer and its impact on outcome after radical prostatectomy. *Urology* 50, 733–739 (1997).
 77. Kench, J. G. *et al.* Prognostic factors in prostate cancer. Key elements in structured histopathology reporting of radical prostatectomy specimens. *Pathology* 43, 410–419 (2011).
 78. Simon, M. A., Kim, S. & Soloway, M. S. Prostate Specific Antigen Recurrence Rates are Low After Radical Retropubic Prostatectomy and Positive Margins. *Journal of Urology* 175, 140–145 (2006).
 79. Swindle, P., *et al.* Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 174:903–907 (2005).
 80. 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. *Journal of Urology* 167, 2453–2456 (2002).
 81. Egan, A. J. M. & Bostwick, D. G. Prediction of Extraprostatic Extension of Prostate Cancer Based on Needle Biopsy Findings. *Journal of Urology* 21(12):1496–500 (1998).
 82. Pavlovich, C. P. *et al.* 3-Year Actuarial Biochemical Recurrence-Free Survival Following Laparoscopic Radical Prostatectomy: Experience From a Tertiary Referral Center in the United States. *The Journal of Urology* 179, 917–922 (2008).
 83. Shahabi, A. *et al.* Predictors of time to biochemical recurrence in a radical prostatectomy cohort within the PSA-era. *CUAJ* 10, 17–6 (2016).
 84. van den Ouden, D., Hop, W. C. & Schröder, F. H. Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *Journal of Urology* 160, 1392–1397 (1998).
 85. Miyake, H. *et al.* Prognostic significance of primary Gleason pattern in Japanese men with Gleason score 7 prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 31, 1511–1516 (2013).
 86. Ceylan, C., Tonyali, S. & Keles, I. Impact of positive surgical margin on biochemical recurrence following radical prostatectomy in locally advanced prostate cancer. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 32, 514–517 (2016).
 87. Catalona WJ, Smith DS. Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prosta- tectomy for prostate cancer: Intermediate-term results. *The Journal of Urology* 160(6):2428–34 (1998).
 88. Epstein, J. I., Partin, A. W., Potter, S. R. & Walsh, P. C. Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: prognostic stratification based on pathologic parameters. *Urology* 56, 283–288 (2000).

89. Tourinho-Barbosa, R. et al. Biochemical recurrence after radical prostatectomy: what does it mean? *Int. braz j urol.* 44, 14–21(2018).
90. Preisser, F. et al. Persistent Prostate-Specific Antigen After Radical Prostatectomy and Its Impact on Oncologic Outcomes. *European Urology* 76:106–114 (2019).
91. Briganti, A. et al. Validation of a Nomogram Predicting the Probability of Lymph Node Invasion among Patients Undergoing Radical Prostatectomy and an Extended Pelvic Lymphadenectomy. *European Urology* 49, 1019–1027 (2006).
92. Jung, J. H. et al. Extended pelvic lymph node dissection including internal iliac packet should be performed during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 22, 785–790 (2012).
93. Briganti, A. et al. Complications and Other Surgical Outcomes Associated with Extended Pelvic Lymphadenectomy in Men with Localized Prostate Cancer. *European Urology* 50, 1006–1013 (2006).
94. Marchesi, F., Piemonti, L., Mantovani, A. & Allavena, P. Molecular mechanisms of perineural invasion, a forgotten pathway of dissemination and metastasis. *Cytokine and Growth Factor Reviews* 21, 77–82 (2010).
95. Schorn, S. et al. The influence of neural invasion on survival and tumor recurrence in pancreatic ductal adenocarcinoma - A systematic review and meta-analysis. *Surgical Oncology* 26, 105–115 (2017).
96. Haki Yuksel, O., Urkmez, A. & Verit, A. Can perineural invasion detected in prostate needle biopsy specimens predict surgical margin positivity in D'Amico low risk patients? *Arch Ital Urol Androl* 88, 89–4 (2016).
97. Yang, R. et al. Perineural invasion status, Gleason score and number of positive cores in biopsy pathology are predictors of positive surgical margin following laparoscopic radical prostatectomy. *Asian Journal of Andrology* 19, 468–5 (2017).
98. Cannon, G. M. et al. Perineural invasion in prostate cancer biopsies is not associated with higher rates of positive surgical margins. *Prostate* 63, 336–340 (2005).
99. Quinn, D. I. et al. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy. *Cancer* 97, 1884–1893 (2003).
100. Watkins JM, Laszewski M, Watkins PL, Dufan TA, Adducci C. Margin involvement at prostatectomy for clinically localized prostate cancer: does a low-risk group exist? *PRRO. Elsevier B.V;* 22;:1–6 (2014)
101. de la Taille A, Rubin MA, Bagiella E, et al. Can perineural invasion on prostate needle biopsy predict prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy? *The Journal of Urology* 162(1):103–6(1999).
102. Nelson, C. P. et al. Contemporary preoperative parameters predict cancer-free

-
- survival after radical prostatectomy: a tool to facilitate treatment decisions. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 21, 213–218 (2003).
103. O'Malley KJ, Pound CR, Walsh PC, Epstein JI, Partin AW. Influence of biopsy perineural invasion on long-term biochemical disease-free survival after radical prostatectomy. *Urology* 59:85–90 (2002).
 104. Ito, K. *et al.* Prognostic implication of microvascular invasion in biochemical failure in patients treated with radical prostatectomy. *Urol Int* 70, 297–302 (2003).
 105. Loeb, S., Epstein, J. I., Humphreys, E. B. & Walsh, P. C. Does perineural invasion on prostate biopsy predict adverse prostatectomy outcomes? *BJU Int* 105, 1510–1513 (2009).
 106. Muramaki, M., Miyake, H., Kurahashi, T., Takenaka, A. & Fujisawa, M. Characterization of the anatomical extension pattern of localized prostate cancer arising in the peripheral zone. *BJU Int* 105, 1514–1518 (2010).
 107. Jung, J. H. *et al.* Significance of perineural invasion, lymphovascular invasion, and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Ann Surg Oncol* 18, 3828–3832 (2011).
 108. Lee, D. *et al.* Clinical features and prognosis of prostate cancer with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Korean J Urol* 56, 565–7 (2015).
 109. Kim, D. K. *et al.* Single Positive Lymph Node Prostate Cancer Can Be Treated Surgically without Recurrence. *PLoS ONE* 11, e0152391 (2016).
 110. Fouad, A. *et al.* Predictive factors associated with biochemical recurrence following radical prostatectomy for pathological T2 prostate cancer with negative surgical margins. *Scandinavian Journal of Urology* 0, 1–8 (2016).
 111. Fromont, G. L. *et al.* Biological significance of perineural invasion (PNI) in prostate cancer. *Prostate* 72, 542–548 (2011).
 112. Endrizzi, J. & Seay, T. The relationship between early biochemical failure and perineural invasion in pathological T2 prostate cancer. *BJU Int* 85, 696–698 (2001).
 113. Lee, J. T. *et al.* Prediction of Perineural Invasion and Its Prognostic Value in Patients with Prostate Cancer. *Korean J Urol* 51, 745–7 (2010).
 114. Jeon, H. G. *et al.* Perineural invasion is a prognostic factor for biochemical failure after radical prostatectomy. *Int J Urol* 16, 682–686 (2009).
 115. Kang, M. *et al.* Perineural Invasion and Lymphovascular Invasion are Associated with Increased Risk of Biochemical Recurrence in Patients Undergoing Radical Prostatectomy. *Ann Surg Oncol* 23, 2699–2706 (2016).
 116. Merrilees, A. D., Bethwaite, P. B., Russell, G. L., Robinson, R. G. & Delahunt, B. Parameters of perineural invasion in radical prostatectomy specimens lack prognostic significance. *Mod Pathol* 21, 1095–1100 (2008).

117. Hashimoto, T. *et al.* Prediction of biochemical recurrence after robot-assisted radical prostatectomy: Analysis of 784 Japanese patients. *Int J Urol* 22, 188–193 (2014).
118. La Roca, de, R. L. R. F., Cunha, I. W. D., Bezerra, S. M. & Fonseca, F. P. D. Radical prostatectomy and positive surgical margins: relationship with prostate cancer outcome. *Int. braz j urol.* 40, 306–315 (2014).
119. Reeves, F. *et al.* Does perineural invasion in a radical prostatectomy specimen predict biochemical recurrence in men with prostate cancer? *CUAJ* 9, 252–4 (2015).
120. Muramaki, M., Miyake, H., Kurahashi, T., Takenaka, A. & Fujisawa, M. Characterization of the anatomical extension pattern of localized prostate cancer arising in the peripheral zone. *BJU Int* 105, 1514–1518 (2009).
121. Reeves, F. *et al.* Does perineural invasion in a radical prostatectomy specimen predict biochemical recurrence in men with prostate cancer? *CUAJ* 9, 252–4 (2015).
122. Balkwill, F. & Mantovani, A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *The Lancet* 357, 539–545 (2001).
123. Karin, M. Nuclear factor- κ B in cancer development and progression. *Nature* 441, 431–436 (2006).
124. Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A. & Balkwill, F. Cancer-related inflammation. *Nature* 454, 436–444 (2008).
125. Hanahan, D. & Coussens, L. M. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 21, 309–322 (2012).
126. Aggarwal, B. B., Vijayalekshmi, R. V. & Sung, B. Targeting Inflammatory Pathways for Prevention and Therapy of Cancer: Short-Term Friend, Long-Term Foe. *Clinical Cancer Research* 15, 425–430 (2009).
127. Grivennikov, S. I., Greten, F. R. & Karin, M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell* 140, 883–899 (2010).
128. Inmunologia Celular y Molecular Abbas 7^ª Edición. 1600 Dec 31;:1–555.
129. Bui, J. D. & Schreiber, R. D. Cancer immunosurveillance, immunoediting and inflammation: independent or interdependent processes? *Current Opinion in Immunology* 19, 203–208 (2007).
130. Dunn, G. P., Old, L. J. & Schreiber, R. D. The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting. *Immunity* 21, 137–148 (2004).
131. Koebel, C. M. *et al.* Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state. *Nature* 450, 903–907 (2007).
132. Bostwick, D. G., la Roza, de, G., Dundore, P., Corica, F. A. & Iczkowski, K. A. Intraepithelial and stromal lymphocytes in the normal human prostate. *Prostate* 55, 187–193 (2003).

-
133. Sciarra, A. *et al.* Prognostic value of inflammation in prostate cancer progression and response to therapeutic: a critical review. *Journal of Inflammation* 25;13:35 (2016).
 134. DeLancey, J.O., *et al.* Evidence of perineural invasion on prostate biopsy specimen and survival after radical prostatectomy. *Urology*. Elsevier Ltd; 2013(C):148–9 (2013)
 135. McArdle, P. A. *et al.* The relationship between T-lymphocyte subset infiltration and survival in patients with prostate cancer. *British Journal of Cancer* 91, 541–543 (2004).
 136. Davidsson, S. *et al.* CD4 helper T cells, CD8 cytotoxic T cells, and FOXP3+ regulatory T cells with respect to lethal prostate cancer. 26, 448–455 (2012).
 137. Biswas, S. K. & Mantovani, A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nature Publishing Group* 11, 889–896 (2010).
 138. Lanciotti, M. *et al.* The Role of M1 and M2 Macrophages in Prostate Cancer in relation to Extracapsular Tumor Extension and Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy. *BioMed Research International* 2014:486798 (2014).
 139. Taverna, G. *et al.* Mast Cells as a Potential Prognostic Marker in Prostate Cancer. *Disease Markers* 35, 711–720 (2013).
 140. Xie H, Li C, Dang Q, Chang LS, Li L. Infiltrating mast cells increase prostate cancer chemotherapy and radiotherapy resistances via modulation of p38/ p53/p21 and ATM signals. *Oncotarget* 23;:1–13 (2016)
 141. Pencik, J., Wiebringhaus, R., Susani, M., Culig, Z. & Kenner, L. L-6/STAT3/ARF: the guardians of senescence, cancer progression and metastasis in prostate cancer. *Swiss Med Wkly* 1–10 (2015).
 142. Fradet, Y. *et al.* IL-8 secretion in primary cultures of prostate cells is associated with prostate cancer aggressiveness. *RRU* 27–8 (2014).
 143. Tawadros, T. *et al.* Release of macrophage migration inhibitory factor by neuroendocrine-differentiated LNCaP cells sustains the proliferation and survival of prostate cancer cells. *Endocrine Related Cancer* 20, 137–149 (2013).
 144. Baniyash, M., Sade-Feldman, M. & Kanterman, J. Chronic inflammation and cancer: suppressing the suppressors. *Cancer Immunol Immunother* 63, 11–20 (2013).
 145. Faisal, S.M. Liposome Adjuvants: Simultaneous Induction of Innate and Adaptive Immunity is Key to Success. *J Vaccines Immun* 1(1): 011–013 (2015).
 146. Shibutani, M. *et al.* The prognostic significance of a postoperative systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer. *World Journal of Surgical Oncology* 4;13:194 (2015).
 147. Motomura, T. *et al.* Neutrophil lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment. *Journal of Hepatology* 58, 58–64 (2013).

148. Noh, H., Eomm, M. & Han, A. Usefulness of Pretreatment Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Disease-Specific Survival in Breast Cancer Patients. *J Breast Cancer* 16, 55–5(2013).
149. Asher, V., Lee, J., Innamaa, A. & Bali, A. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clin Transl Oncol* 13, 499–503(2011).
150. Kang, M., Jeong, C. W., Kwak, C., Kim, H. H. & Ku, J. H. The Prognostic Significance of the Early Postoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Urothelial Carcinoma of the Bladder Undergoing Radical Cystectomy. *Ann Surg Oncol* 23, 335–342(2015).
151. Keizman, D. et al. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with response rate, progression free survival, and overall survival of patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *European Journal of Cancer* 48, 202–208(2012).
152. Nuhn, P. et al. Association of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and overall survival (OS) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with first-line docetaxel. *BJU Int* 114, E11–E17(2014).
153. Sundar, S. & O’Cathail, M. Neutrophil-lymphocyte ratio is prognostic but not predictive of response to Abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer. *JRSM Open* 6, 205427041561133–2(2015).
154. Maeda, Y. et al. Lack of an Association between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and PSA Failure of Prostate Cancer Patients Who Underwent Radical Prostatectomy. *BioMed Research International* 2016:6197353(2016).
155. Sharma, V., et al. The association of preoperative neutrophil to lymphocyte ratio with oncologic outcomes following radical prostatectomy for prostate cancer. *Journal of Urology*. Elsevier Ltd 1;193(S):e55–6(2015)
156. Zanaty, M. et al. Prognostic utility of neutrophil-to-lymphocyte and platelets-to-lymphocyte ratio in predicting biochemical recurrence post robotic prostatectomy. *Biomark Med* 12, 841–848(2018).
157. Vidal, A. C. Neutrophil, lymphocyte and platelet counts, and risk of prostate cancer outcomes in white and black men: results from the SEARCH database. *Cancer Causes & Control* 29(6):581–588(2018).
158. Shu, K., Zheng, Y., Chen, J., Li, W. & Jiang, K. Prognostic value of selected preoperative inflammation-based scores in patients with high-risk localized prostate cancer who underwent radical prostatectomy. *OTT* Volume 11, 4551–4558(2018).
159. Sun, Z., Ju, Y., Han, F., Sun, X. & Wang, F. Clinical implications of pretreatment inflammatory biomarkers as independent prognostic indicators in prostate cancer. *J Clin Lab Anal* 65, e22277–9(2017).

-
160. Jang, W. S. *et al.* The prognostic significance of postoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio after radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Oncotarget* 8, 11778–11787(2017).
 161. Gokce, M. I. *et al.* Role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in prediction of Gleason score upgrading and disease upstaging in low-risk prostate cancer patients eligible for active surveillance. *CUAJ* 10, 383–5 (2016).
 162. Jang, W. S. *et al.* Prognostic impact of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio after radical prostatectomy in localized prostate cancer. *Prostate Cancer*. 19(3):298–304(2016).
 163. Lee, H. *et al.* High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts biochemical recurrence in patients with localized prostate cancer after radical prostatectomy. *World J Urol* 34, 821–827(2015).
 164. Zhang, G.-M. *et al.* Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio. *Medicine* 94, e1473–6(2015).
 165. Kwon, Y. S. *et al.* Neutrophil and Lymphocyte Counts as Clinical Markers for Stratifying Low-Risk Prostate Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer* 1–8 (2015).
 166. Kwon, Y. S. *et al.* Neutrophil and Lymphocyte Counts as Clinical Markers for Stratifying Low-Risk Prostate Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer* 1–8 (2015).
 167. Bahig, H. *et al.* Neutrophil count is associated with survival in localized prostate cancer. *BMC Cancer* 21;15:594 (2015).
 168. Minardi, D. *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio may be associated with the outcome in patients with prostate cancer. *SpringerPlus* 12;4:255 (2015).
 169. Poyet, C. *et al.* Pretreatment systemic inflammatory response parameters do not predict the outcome in men with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *Journal of Urology* 193, e817(2015).
 170. Gazel, E. *et al.* Importance of Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Prediction of PSA Recurrence after Radical Prostatectomy. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 16, 1813–1816(2015).
 171. Langsenlehner, T. *et al.* Validation of the neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a cohort of European prostate cancer patients. *World J Urol* 33, 1661–1667(2015).
 172. Shafique, K. *et al.* Systemic inflammation and survival of patients with prostate cancer: evidence from the Glasgow Inflammation Outcome Study. 15, 195–201(2011).
 173. Caine, G. J., Lip, G. Y. H., Stonelake, P. S., Ryan, P. & Blann, A. D. Platelet activation, coagulation and angiogenesis in breast and prostate carcinoma. *Thromb Haemost* 1–6 (2004).

174. Bachelot, T. *et al.* Prognostic value of serum levels of interleukin 6 and of serum and plasma levels of vascular endothelial growth factor in hormone-refractory metastatic breast cancer patients. *British Journal of Cancer* 88, 1721–1726 (2003).
175. Yuksel, O. H., Urkmez, A., Akan, S., Yildirim, C. & Verit, A. Predictive Value of the Platelet-To-Lymphocyte Ratio in Diagnosis of Prostate Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 16, 6407–6412 (2015).
176. Kaynar, M. *et al.* Benign prostatic hyperplasia and prostate cancer differentiation via platelet to lymphocyte ratio. *CBM* 15, 317–323 (2015).
177. Wang, J. *et al.* Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in prostate cancer. *Medicine* 97, e12504–7 (2018).
178. Peng, H. & Luo, X. Prognostic significance of elevated pretreatment systemic inflammatory markers for patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Cancer Cell International* 1–18 (2019).
179. Wang, Y. *et al.* Platelet to lymphocyte ratio as an independent prognostic indicator for prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapy. *BMC Cancer* 1–8 (2016).
180. Lolli, C. *et al.* Systemic Immune-Inflammation Index Predicts the Clinical Outcome in Patients with mCRPC Treated with Abiraterone. *Front. Pharmacol.* 7, 70–7 (2016).
181. Li, F., Hu, H., Gu, S., Chen, X. & Sun, Q. Platelet to lymphocyte ratio plays an important role in prostate cancer's diagnosis and prognosis. *Int J Clin Exp Med* 8, 11746–11751 (2015).
182. Langsenlehner, T. *et al.* Evaluation of the platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic indicator in a European cohort of patients with prostate cancer treated with radiotherapy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 33, 201.e9–201.e16 (2015).
183. Schlomm, T. *et al.* Clinical significance of p53 alterations in surgically treated prostate cancers. *Mod Pathol* 21, 1371–1378 (2008).
184. Levine, A. J., Momand, J. & Finlay, C. A. The p53 tumour suppressor gene. *Nature* 351, 453–456 (1991).
185. Mukhopadhyay, T., Maxwell, S. A. & Roth, J. A. The role of p53 in cancer. *p53 Suppressor Gene* chapter 1, 1–11 Berlin, Heidelberg, (1995).
186. Stricker, H. J., Jay, J. K., Linden, M. D., Tamboli, P. & Amin, M. B. Determining prognosis of clinically localized prostate cancer by immunohistochemical detection of mutant p53. *Urology* 47, 366–369 (1996).
187. Goto, T. *et al.* Utility of Bcl-2, P53, Ki-67, and Caveolin-1 Immunostaining in the Prediction of Biochemical Failure After Radical Prostatectomy in a Japanese Population. *Urology* 72, 167–171 (2008).

-
188. Vlachostergios, P. J. et al. p53 and Cyclooxygenase-2 Expression are Directly Associated with Cyclin D1 Expression in Radical Prostatectomy Specimens of Patients with Hormone-Naïve Prostate Cancer. *Pathol. Oncol. Res.* 18, 245–252 (2011).
 189. Kim, S. et al. PSCA, Cox-2, and Ki-67 are independent, predictive markers of biochemical recurrence in clinically localized prostate cancer: a retrospective study. *Asian Journal of Andrology* 19, 458–5 (2017).
 190. Moul, J. W. et al. Protein expression of p53, bcl-2, and KI-67 (MIB-1) as prognostic biomarkers in patients with surgically treated, clinically localized prostate cancer. *Surgery* 120, 159–66– discussion 166–7 (1996).
 191. Bauer, J. J. et al. Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer. *Journal of Urology* 156, 1511–1516 (1996).
 192. Kuczyk, M. A. et al. The prognostic value of p53 for long-term and recurrence-free survival following radical prostatectomy. *European Journal of Cancer* 34, 679–686 (1998).
 193. 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. *Journal of Urology* 163, 1756–1760 (2000).
 194. Wu, T. T., Hsu, Y.S., Lee, J.S. W. Y.H. & Huang, J.K. The Role of p53, bcl-2 and E-Cadherin Expression in Predicting Biochemical Relapse for Organ Confined Prostate Cancer in Taiwan. *The Journal of Urology* 170, 78–81 (2003).
 195. Scholzen, T. & Gerdes, J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J. Cell. Physiol.* 182, 311–322 (2000).
 196. Shirendeb, U. et al. Human papillomavirus infection and its possible correlation with p63 expression in cervical cancer in Japan, Mongolia, and Myanmar. *Acta Histochem Cytochem* 42, 181–190 (2009).
 197. Hooghe, B., Hulpiau, P., van Roy, F. & De Bleser, P. ConTra: a promoter alignment analysis tool for identification of transcription factor binding sites across species. *Nucleic Acids Res.* 36, W128–32 (2008).
 198. Le Guellec, S. et al. Neoadjuvant treatment of breast cancer: implications for the pathologist. *Ann Pathol* 31, 442–454 (2011).
 199. Modlin, I. M., Moss, S. F., Chung, D. C., Jensen, R. T. & Snyderwine, E. Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. in 100, 1282–1289 (2008).
 200. Rahmzadeh, R., Hüttmann, G., Gerdes, J. & Scholzen, T. Chromophore-assisted light inactivation of pKi-67 leads to inhibition of ribosomal RNA synthesis. *Cell Prolif.* 40, 422–430 (2007).

201. Cuylen, S. et al. Ki-67 acts as a biological surfactant to disperse mitotic chromosomes. *Nature* 535, 308–312 (2016).
202. Brown, D. C. & Gatter, K. C. Ki67 protein: the immaculate deception? *Histopathology* 40, 2–11(2002).
203. Morimoto, R. et al. Immunohistochemistry of a proliferation marker Ki67/MIB1 in adrenocortical carcinomas: Ki67/MIB1 labeling index is a predictor for recurrence of adrenocortical carcinomas. *Endocr. J.* 55, 49–55 (2008).
204. Li, L., Jiang, G., Chen, Q. & Zheng, J. Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (Review). *Mol Med Report* 11, 1–7 (2014).
205. Iatropoulos, M. J. & Williams, G. M. Proliferation markers. *Exp. Toxicol. Pathol.* 48, 175–181 (1996).
206. Ishihara, M. et al. Retrospective analysis of risk factors for central nervous system metastases in operable breast cancer: effects of biologic subtype and Ki67 overexpression on survival. *Oncology* 84, 135–140 (2013).
207. Sorbye, S. W. et al. Prognostic impact of CD57, CD68, M-CSF, CSF-1R, Ki67 and TGF-beta in soft tissue sarcomas. *BMC Clin Pathol* 12, 7 (2012).
208. Ciancio, N. et al. Prognostic value of p53 and Ki67 expression in fiberoptic bronchial biopsies of patients with non small cell lung cancer. *Multidiscip Respir Med* 7, 29 (2012).
209. Palmqvist, R. et al. Low tumour cell proliferation at the invasive margin is associated with a poor prognosis in Dukes' stage B colorectal cancers. *British Journal of Cancer* 79, 577–581 (1999).
210. Kimura, T. et al. Clinical significance of MUC1 and E-cadherin expression, cellular proliferation, and angiogenesis at the deepest invasive portion of colorectal cancer. *Int. J. Oncol.* 16, 55–64 (2000).
211. Wang, L. et al. Prognostic value of Ki67 and p63 expressions in bladder cancer patients who underwent radical cystectomy. *International Urology and Nephrology* 1–7 (2016).
212. Berlin, A. et al. Prognostic role of Ki-67 score in localized prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 1–8 (2017).
213. Bubendorf, L. et al. Ki67 labelling index: an independent predictor of progression in prostate cancer treated by radical prostatectomy. *J. Pathol.* 178, 437–441 (1996).
214. Keshgegian, A. A., Johnston, E. & Cnaan, A. Bcl-2 oncoprotein positivity and high MIB-1 (Ki-67) proliferative rate are independent predictive markers for recurrence in prostate carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 110, 443–449 (1998).
215. Ojea Calvo, A. et al. The usefulness of Ki67 expression in the biopsy specimens, to predict the biochemical progression of the prostate cancer after radical prostatectomy. *Actas Urológicas Españolas* 28, 650–660 (2004).

-
216. Rubio, J. et al. Immunohistochemical Expression of Ki-67 Antigen, Cox-2 and Bax/Bcl-2 in Prostate Cancer; Prognostic Value in Biopsies and Radical Prostatectomy Specimens. *European Urology* 48, 745–751(2005).
 217. Laitinen, S. et al. EZH2, Ki-67 and MCM7 are prognostic markers in prostatectomy treated patients. *Int. J. Cancer* 122, 595–602 (2007).
 218. Aaltomaa, S. et al. Expression of Ki-67, Cyclin D1 and Apoptosis Markers Correlated with Survival in Prostate Cancer Patients Treated by Radical Prostatectomy. 26(6C):4873–8 (2006).
 219. Zellweger, T. et al. Tumour growth fraction measured by immunohistochemical staining of Ki67 is an independent prognostic factor in preoperative prostate biopsies with small-volume or low-grade prostate cancer. *Int. J. Cancer* 124, 2116–2123 (2009).
 220. Tollefson MK, et al. Prostate cancer Ki-67 (MIB-1) expression, perineural invasion, and Gleason score as biopsy-based predictors of prostate cancer mortality: the Mayo model. *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Inc; 1;89(3):308–18 (2014).
 221. Tretiakova, M. S. et al. Prognostic value of Ki67 in localized prostate carcinoma: a multi-institutional study of >1000 prostatectomies. 1–7 (2016).
 222. Kedersha, N. L., Miquel, M. C., Bittner, D. & Rome, L. H. Vaults. II. Ribonucleoprotein structures are highly conserved among higher and lower eukaryotes. *J. Cell Biol.* 110, 895–901 (1990).
 223. Mrazek, J. et al. Polyribosomes are molecular 3D nanoprinters that orchestrate the assembly of vault particles. *ACS Nano* 8, 11552–11559 (2014).
 224. Slesina, M. et al. Movement of vault particles visualized by GFP-tagged major vault protein. *Cell Tissue Res.* 324, 403–410 (2006).
 225. Mossink, M. H., van Zon, A., Scheper, R. J., Sonneveld, P. & Wiemer, E. A. C. Vaults: a ribonucleoprotein particle involved in drug resistance? *Oncogene* 22, 7458–7467 (2003).
 226. Kickhoefer, V. A. et al. The 193-kD vault protein, VPARP, is a novel poly(ADP-ribose) polymerase. *J. Cell Biol.* 146, 917–928 (1999).
 227. Kickhoefer, V. A. Stephen, A. G., Harrington, L., Robinson, M. O. & Rome, L. H. Vaults and telomerase share a common subunit, TEP1. *J. Biol. Chem.* 274, 32712–32717 (1999).
 228. Stadler, P. F. et al. Evolution of vault RNAs. *Mol. Biol. Evol.* 26, 1975–1991 (2009).
 229. Schroeijers, A. B. et al. Detection of the Mr 110,000 lung resistance-related protein LRP/MVP with monoclonal antibodies. *J. Histochem. Cytochem.* 49, 1379–1385 (2001).
 230. Lloret, M. et al. MVP expression is related to IGF1-R in cervical carcinoma patients treated by radiochemotherapy. *Gynecologic Oncology* 110, 304–307 (2008).

231. Steiner, E. *et al.* The major vault protein is responsive to and interferes with interferon-gamma-mediated STAT1 signals. *J. Cell. Sci.* 119, 459–469 (2006).
232. Kitazono, M. *et al.* Multidrug resistance and the lung resistance-related protein in human colon carcinoma SW-620 cells. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 91, 1647–1653 (1999).
233. Meijer, G. A. *et al.* Increased expression of multidrug resistance related proteins Pgp, MRP1, and LRP/MVP occurs early in colorectal carcinogenesis. *Journal of Clinical Pathology* 52, 450–454 (1999).
234. Uozaki, H. *et al.* Overexpression of resistance-related proteins (metallothioneins, glutathione-S-transferase pi, heat shock protein 27, and lung resistance-related protein) in osteosarcoma. Relationship with poor prognosis. *Cancer* 79, 2336–2344 (1997).
235. Diestra, J. E. *et al.* Expression of multidrug resistance proteins P-glycoprotein, multidrug resistance protein 1, breast cancer resistance protein and lung resistance related protein in locally advanced bladder cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: biological and clinical implications. *Journal of Urology* 170, 1383–1387 (2003).
236. Scheper, R. J. *et al.* Overexpression of a M(r) 110,000 vesicular protein in non-P-glycoprotein-mediated multidrug resistance. *Cancer Research* 53, 1475–1479 (1993).
237. Ohno, N. *et al.* Expression of functional lung resistance-related protein predicts poor outcome in adult T-cell leukemia. *Blood* 98, 1160–1165 (2001).
238. Lötsch, D. *et al.* Major vault protein supports glioblastoma survival and migration by upregulating the EGFR/PI3K signalling axis. *Oncotarget* 4, 1904–1918 (2013).
239. David-Beabes, G.L. *et al.* Doxorubicin-resistant variants of human prostate cancer cell lines DU 145, PC-3, PPC-1, and TSU-PR1: characterization of biochemical determinants of antineoplastic drug sensitivity. *17(6):1077–86* (2000).
240. Sánchez, C. *et al.* Chemotherapy sensitivity recovery of prostate cancer cells by functional inhibition and knock down of multidrug resistance proteins. *Prostate* 71, 1810–1817 (2011).
241. Sánchez, C. *et al.* Expression of multidrug resistance proteins in prostate cancer is related with cell sensitivity to chemotherapeutic drugs. *Prostate* 69, 1448–1459 (2009).
242. Van Brussel, J. P. *et al.* Expression of multidrug resistance related proteins and proliferative activity is increased in advanced clinical prostate cancer. *Journal of Urology* 165, 130–135 (2001).
243. Henriquez-Hernandez, L.A. *et al.* Association between single-nucleotide polymorphisms in DNA double-strand break repair genes and prostate cancer aggressiveness in the Spanish population. *Nature Publishing Group; 12;19(1):28–34.* (2016).

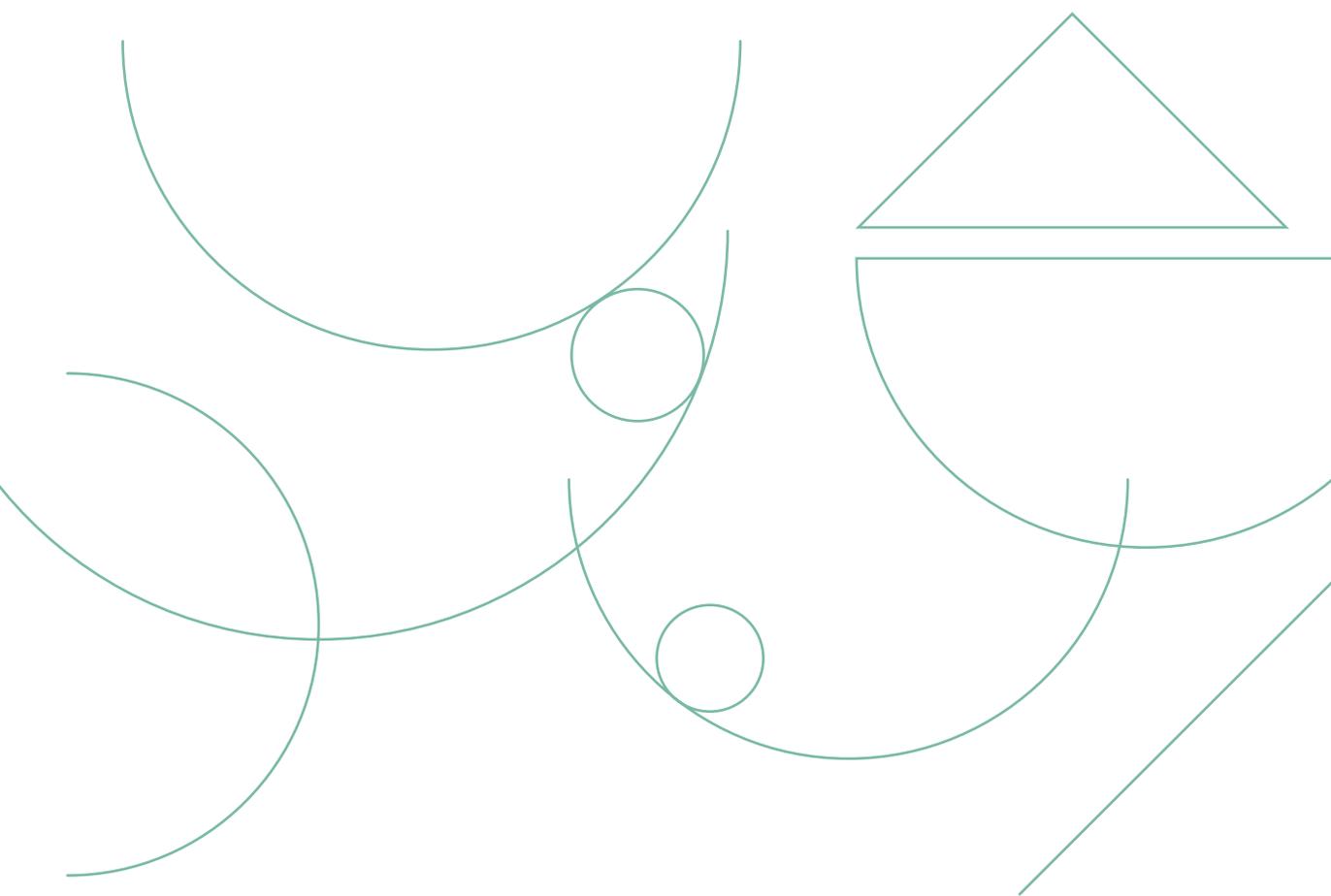
-
244. David-Beabes, G. L. *et al.* Doxorubicin-resistant variants of human prostate cancer cell lines DU 145, PC-3, PPC-1, and TSU-PR1: characterization of biochemical determinants of antineoplastic drug sensitivity. *Int. J. Oncol.* 17, 1077–1086 (2000).
 245. Henríquez-Hernández, L. A. *et al.* BCL-2, in combination with MVP and IGF-1R expression, improves prediction of clinical outcome in complete response cervical carcinoma patients treated by radiochemotherapy. *Gynecologic Oncology* 122, 585–589 (2011).
 246. Briganti, A. *et al.* Prediction of outcome following early salvage radiotherapy among patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *European Urology* 66, 479–486 (2014).
 247. Trock, B. J. *et al.* Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 299, 2760–2769 (2008).
 248. Thompson, I. M. *et al.* Adjuvant Radiotherapy for Pathological T3N0M0 Prostate Cancer Significantly Reduces Risk of Metastases and Improves Survival: Long-Term Followup of a Randomized Clinical Trial. *The Journal of Urology* 181, 956–962 (2009).
 249. Bolla, M. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *The Lancet*. Elsevier Ltd; 8;380(9858):2018–27(2012).
 250. Wiegel, T. *et al.* Adjuvant Radiotherapy Versus Wait-and-See After Radical Prostatectomy: 10-year Follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 Trial. *European Urology* 1–8 (2014).
 251. Choo, R. *et al.* Prospective study evaluating postoperative radiotherapy plus 2-year androgen suppression for post-radical prostatectomy patients with pathologic T3 disease and/or positive surgical margins. *Radiation Oncology Biology*. Elsevier Ltd; 1;75(2):407–12 (2009).
 252. Guerif, S. G. *et al.* The acute toxicity results of the GETUG-AFU 22 study: A multicenter randomized phase II trial comparing the efficacy of a short hormone therapy in combination with radiotherapy to radiotherapy alone as a salvage treatment for patients with detectable PSA after radical prostatectomy. *JCO* 35, 16–16 (2017).
 253. Boorjian, S. A. *et al.* Radiation therapy after radical prostatectomy: impact on metastasis and survival. *The Journal of Urology* 182, 2708–2714 (2009).
 254. Boorjian, S. A. *et al.* Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *European Urology* 59, 893–899 (2011).
 255. Scherr, D., Swindle, P. W. & Scardino, P. T. National Comprehensive Cancer Network guidelines for the management of prostate cancer. *Urology* 61, 14–24 (2003).

256. Touijer, K. et al. Oncologic Outcome after Laparoscopic Radical Prostatectomy: 10 Years of Experience. *European Urology* 55, 1014–1019 (2009).
257. Cheng, L., Montironi, R., Bostwick, D. G., Lopez-Beltran, A. & Berney, D. M. Staging of prostate cancer. *Histopathology* 60, 87–117 (2011).
258. Bostwick, D. G., Myers, R. P. & Oesterling, J. E. Staging of prostate cancer. *Semin Surg Oncol* 10, 60–72 (1994).
259. Bostwick, D. G. Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *Am. J. Surg. Pathol.* 18, 796–803 (1994).
260. Kulkarni, G. S. et al. Clinical predictors of gleason score upgrading. *Cancer* 109, 2432–2438 (2007).
261. Guillonneau, B. et al. Laparoscopic Radical Prostatectomy: Oncological Evaluation After 1,000 Cases at Montsouris Institute. *The Journal of Urology* 169, 1261–1266 (2003).
262. Aktas, B. K. et al. Evaluation of Biochemical Recurrence-free Survival after Radical Prostatectomy by Cancer of the Prostate Risk Assessment Post-Surgical (CAPRA-S) Score. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 16, 2527–2530 (2015).
263. Cooperberg, M. R., Hilton, J. F. & Carroll, P. R. The CAPRA-S score. *Cancer* 117, 5039–5046 (2011).
264. Seong, K. T., Lim, J. H., Park, C. M., Kim, H. K. & Park, J. Y. External Validation of the Cancer of the Prostate Risk Assessment-S Score in Koreans Undergoing Radical Prostatectomy. *Korean J Urol* 54, 433–4 (2013).
265. Seo, W. I. et al. Cancer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA) Preoperative Score Versus Postoperative Score (CAPRA-S): Ability to Predict Cancer Progression and Decision-Making Regarding Adjuvant Therapy after Radical Prostatectomy. *J Korean Med Sci* 29, 1212–5 (2014).
266. Beckmann, K. et al. Australian validation of the Cancer of the Prostate Risk Assessment Post-Surgical score to predict biochemical recurrence after radical prostatectomy. *ANZ J Surg* 88, E183–E188 (2017).
267. Bakst, R. & Wong, R. Mechanisms of Perineural Invasion. *J Neurol Surg B* 77, 096–106 (2016).
268. Bastacky, SI. Walsh, PC. Epstein, JI. Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol.* 17(4):336–41(1993).
269. Ravery, V. et al. Systematic biopsies accurately predict extracapsular extension of prostate cancer and persistent/recurrent detectable PSA after radical prostatectomy. *Urology*; 44: 371–76 (1994).
270. Correlation of Perineural Invasion on Radical Prostatectomy Specimens with Other Pathologic Prognostic Factors and PSA Failure. 1–5 (2001).

-
271. Somford, D. M. et al. Prognostic relevance of number and bilaterality of positive surgical margins after radical prostatectomy. *World J Urol* 30, 105–110 (2011).
 272. Buyyounouski, M. K. et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 67, 245–253 (2017).
 273. D'Amico, A. V. et al. Perineural invasion as a predictor of biochemical outcome following radical prostatectomy for select men with clinically localized prostate cancer. *The Journal of Urology*; 165(1):126–129 (2001).
 274. Ristau, B. T. et al. Prostate biopsy perineural invasion is not independently associated with positive surgical margins following radical retropubic prostatectomy. *World J Urol* 33, 1269–1274 (2014).
 275. Niroomand, H. et al. Relationship Between Perineural Invasion in Prostate Needle Biopsy Specimens and Pathologic Staging After Radical Prostatectomy. *Nephrourol Mon* 8, 1–4 (2016).
 276. Disease-specific outcomes of Radical Prostatectomies in Northern Norway; a case for the impact of perineural infiltration and postoperative PSA-doubling time. 1–11 (2014).
 277. Gregory, A. D. & Houghton, A. M. Tumor-associated neutrophils: new targets for cancer therapy. *Cancer Research* 71, 2411–2416 (2011).
 278. Hanahan, D. & Weinberg, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 144, 646–674 (2011).
 279. Yuksel, O. H. et al. 30 The predictive value of platelet-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of prostate cancer. *European Urology Supplements* 14, e1363 (2015).
 280. Jang, W. S. et al. Prognostic impact of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio after radical prostatectomy in localized prostate cancer. 1–7 (2016).
 281. Zhang, G.-M. et al. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio. *Medicine* 94, e1473–6 (2015).
 282. Langsenlehner, T. et al. Evaluation of the platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic indicator in a European cohort of patients with prostate cancer treated with radiotherapy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 33, 201.e9–201.e16 (2015).
 283. Heidenreich, A., et al. Guideline on Prostate Cancer (2012).
 284. Fegoun, A. B. E. et al. Focal therapy with high-intensity focused ultrasound for prostate cancer in the elderly: a feasibility study with 10 years follow-up. *Int. braz j urol.* 37, 213–222 (2011).

285. Runge, D., et al. Induction of Cytochrome P450(CYP)1A1, CYP1A2, and CYP3A4 but Not of CYP2C9, CYP2C19, Multidrug Resistance (MDR-1) and Multidrug Resistance Associated Protein (MRP-1) by Prototypical Inducers in Human Hepatocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 273, 333–341 (2000).
286. Abbodanza, C., et al. Interaction of Vault Particles with Estrogen Receptor in the MCF-7 Breast Cancer Cell. *The Journal of Cell Biology*, 141, (6):1301–1310 (1998).

Publicación asociada



Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the author's institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/authorsrights>



Accuracy of CAPRA-S Score for Predicting Long-Term Biochemical Progression After Radical Prostatectomy

Casandra Hernández Hernández,¹ David Kim Lee,² Miriam Sanchez Pérez,² Sandra Hernández Escobar²

Abstract

The Cancer of the Prostate Risk Assessment Postsurgical (CAPRA-S) score is a tool to stratify patients into groups according to their risk for biochemical recurrence after radical prostatectomy. Retrospective analysis was performed of data from 479 patients. The CAPRA-S score is a useful tool in patients to classify the risk of long-term biochemical progression of patients, thus helping decide if adjuvant treatment should be required.

Background: The Cancer of the Prostate Risk Assessment Postsurgical (CAPRA-S) score is a tool to stratify patients into groups according to their risk for biochemical recurrence after radical prostatectomy. The aim of this study was to assess the accuracy of the CAPRA-S score for predicting biochemical progression at 5 and 10 years in our cohort of patients after radical prostatectomy. **Patients and Methods:** Between June 2004 and December 2015, radical prostatectomy was performed as the main treatment option for patients with localized prostate cancer. Patients who had received adjuvant or neoadjuvant treatment were excluded from this study. Biochemical progression after radical prostatectomy was considered in patients by prostate-specific antigen (PSA) > 0.1 ng/mL after surgery (biochemical persistence) and by at least 2 determinations of PSA > 0.2 ng/mL in those patients with initial undetectable post-operative PSA any time during their follow-up (biochemical failure). Cox proportional hazard model and Kaplan-Meier analysis were used for the statistical analysis. **Results:** Of 531 patients who underwent radical prostatectomy, 479 met the inclusion criteria. Mean follow-up was 85 months (min-max, 13-153 months). The rate of biochemical progression –free survival at 10 years was 84.2%, 55.1%, and 32.8%, respectively, for high-, intermediate-, and low-risk patients according to the CAPRA-S score. The concordance index for CAPRA-S predicting biochemical progression at 5 years was 0.71 and at 10 years was 0.70. **Conclusion:** The CAPRA-S score is a useful and easy-to-use tool in patients after radical prostatectomy to classify their risk for biochemical progression, thus helping decide if adjuvant treatment should be required.

Clinical Genitourinary Cancer, Vol. 17, No. 3, e645-9 © 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Disease progression, Prostate cancer, Prostate neoplasms, Recurrence, Risk calculator

Introduction

Prostate cancer is the most common noncutaneous cancer in men. It is estimated that in 2018 only, 164,690 cases will be diagnosed, and it is the second most common cause of cancer

mortality in men.¹ Although radical prostatectomy is considered curative in patients with localized prostate cancer, up to 30% of patients experience disease progression during follow-up.² Prognostic models are thus required to help to classify patients after radical prostatectomy into risk groups and to optimize the need for adjuvant treatment.

In 2001, Cooperberg et al³ developed the Cancer of the Prostate Risk Assessment Postsurgical (CAPRA-S) score, a simple tool to predict recurrence at 3 and 5 years after surgery. The CAPRA-S score includes as prognostic factors 6 items: as preoperative prostate-specific antigen (PSA) value, pathologic Gleason score, surgical margins, extracapsular extension, seminal vesicle invasion, and lymph node invasion.³

¹Urology Department, University of Las Palmas de Gran Canaria

²Urology Department, Dr Negrín University Hospital, Las Palmas of Gran Canaria, Las Palmas, Spain

Submitted: Jan 3, 2019; Revised: Mar 6, 2019; Accepted: Mar 18, 2019; Epub: Mar 27, 2019

Address for correspondence: Casandra Hernández Hernández, PhD, Urology Department, Dr José Molina Orosa Hospital, University of Las Palmas de Gran Canaria, Road Arrecife-Tinajo, Km 1,3, Arrecife, Las Palmas, Spain, CP 35500
E-mail contact: casandrahdezhdz@gmail.com

Author's Personal Copy

Accuracy of CAPRA-S Score

The CAPRA-S has been externally validated. In 2013, Punnen et al⁴ validated it in a large (n = 2892) multi-institutional database. Tilki et al⁷ in 2015 concluded in a cohort of 14,500 German patients that CAPRA-S was an effective tool that could be used to predict biochemical recurrence, the likelihood of metastatic disease, and cancer-specific survival. However, we do not have external validation for longer-term studies.

The aim of this study was to assess at 5 and 10 years the accuracy of the CAPRA-S score in a Spanish cohort of patients after radical prostatectomy who were treated at a single institution.

Patients and Methods

Between June 2004 and December 2015, radical prostatectomy, either laparoscopic or retropubic, was performed in our institution as the main treatment option offered to all patients with localized prostate cancer eligible for surgical treatment. Patients who had received neoadjuvant or adjuvant treatment were excluded from this analysis.

The CAPRA-S score assigns points to preoperative PSA and pathologic variables from the radical prostatectomy specimen analysis, including pathologic staging, pathologic Gleason score, surgical margins, and lymph node invasion. Points can add up from 0 to 12. To simplify the model, the CAPRA-S score was grouped as follows: low risk of biochemical recurrence, 0 to 2 points; intermediate risk, 3 to 5 points; and high risk, ≥ 6 points.^{6,7} Biochemical progression after radical prostatectomy was defined as PSA > 0.1 ng/mL after surgery (biochemical persistence) and in patients who had 2 consecutive PSA > 0.2 ng/mL after initial undetectable PSA after surgery any time during follow-up (biochemical recurrence). The review was completed in September 2017.

The probability of the 3 CAPRA-S score risk groups to predict biochemical progression-free survival at 5 and 10 years was assessed. To assess the significance of differences, Kaplan-Meier curves of patients in different risk groups, log-rank tests, and the Cox proportional hazards regression were used. Predictive accuracy of CAPRA-S for biochemical recurrence was calculated by the concordance index (C-index).

The study protocol was approved by the institutional review board of the Las Palmas de Gran Canaria University Hospital Dr Negrín. Informed consent was not required for this retrospective study using anonymized data.

Results

From 531 patients who underwent radical prostatectomy at our institution between June 2004 and December 2015, a total of 479 patients were selected for this study. A total of 52 patients were excluded, as follows: 27 for lack of data, 2 for having neoadjuvant treatment, 2 for having undescribed surgical margins, 9 patients for receiving adjuvant radiotherapy, and 12 for being lost to follow-up at a period of 5 years after surgery.

In the 479 patients finally included in the study, mean age was 61.27 ± 5.9 years and mean PSA was 8.0 ± 4.1 ng/mL. Table 1 shows the distribution in our series of CAPRA-S score variables. A total of 119 patients (24.8%) had disease with biochemical progression. Median follow-up was 85 months (min-max, 13-153 months).

Table 1 Distribution of Data After CAPRA-S Score

Characteristic	Points	N (%)
PSA Level		
0-6 ng/mL	0	174 (36.3)
6.1-10 ng/mL	1	201 (42)
10.1-20 ng/mL	2	96 (20)
>20 ng/mL	3	8 (1.7)
Pathologic Gleason Score		
2-6	0	194 (40.5)
3 + 4	1	219 (45.7)
4 + 3	2	49 (10.2)
8-10	3	17 (3.5)
Surgical Margin		
Negative	0	289 (60.3)
Positive	1	190 (39.7)
Extracapsular Extension		
No	0	309 (64.5)
Yes	1	170 (35.5)
Seminal Vesicle Invasion		
No	0	482 (96.9)
Yes	2	15 (3.1)
Lymph Node Invasion		
No	0	479 (100)
Yes	1	0

Abbreviations: CAPRA-S = Cancer of the Prostate Risk Assessment Postsurgical; PSA = prostate-specific antigen.

The 5 and 10 years' biochemical progression-free probability after CAPRA-S risk groups are listed in Table 2 and are illustrated as a Kaplan-Meier curve in Figure 1. As the risk increases, a substantial decrease in the biochemical progression-free probability is seen in the long term: at 10 years, it is 84.2% in the low-risk group and only 32.8% in the high-risk group.

Data of patients with disease that was biochemical progression-free according to the CAPRA-S scores and relevant hazard ratios relative to CAPRA-S groups are listed in Table 2. The C-index for CAPRA-S predicting biochemical failure at 5 years was 0.71 (95% confidence interval, 0.61-0.81) and at 10 years was 0.70 (95% confidence interval, 0.65-0.76).

Discussion

The aim of this study was to show the efficacy of the CAPRA-S score in predicting the risk of biochemical progression after radical prostatectomy in localized prostate cancer patients in a Spanish cohort of patients. The CAPRA-S score is a prognostic model created by Cooperberg et al³ in 2011 with a cohort of 3837 prostatectomy patients in the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE) study. The CAPRA-S score was categorized in 3 groups describing low (0-2 points), intermediate (3-5 points), and high (≥ 6 points) risk of recurrence. The CAPRA-S C-index was 0.77. Biochemical recurrence-free survival at 5 years

Table 2 BP-Free Probability Stratified by CAPRA-S Score

CAPRA-S Group	Total	No. With BP ^a	BP-Free Probability		Risk of BP	
	N (%)	N (%)	5 Years (%) (95% CI)	10 Years (%) (95% CI)	HR (%) (95% CI)	P
Low	232 (48.4)	25 (10.8)	92.5 (90.7-94.3)	84.2 (80.9-87.5)	1.0	—
Intermediate	203 (42.4)	69 (34)	72.6 (69.4-75.8)	55.1 (50.1-60.1)	1.14 (6.5-19.9)	<.001
High	44 (9.2)	25 (56.8)	43.0 (34.8-51.2)	32.8 (23.9-41.7)	41.9 (26.5-66.4)	<.001

N = 479 and 119 events.
 Abbreviations: BP = biochemical progression; CAPRA-S = Cancer of Prostate Risk Assessment Postsurgical; CI = confidence interval; HR = hazard ratio.
^aNumber with BP at 10 years after prostatectomy.

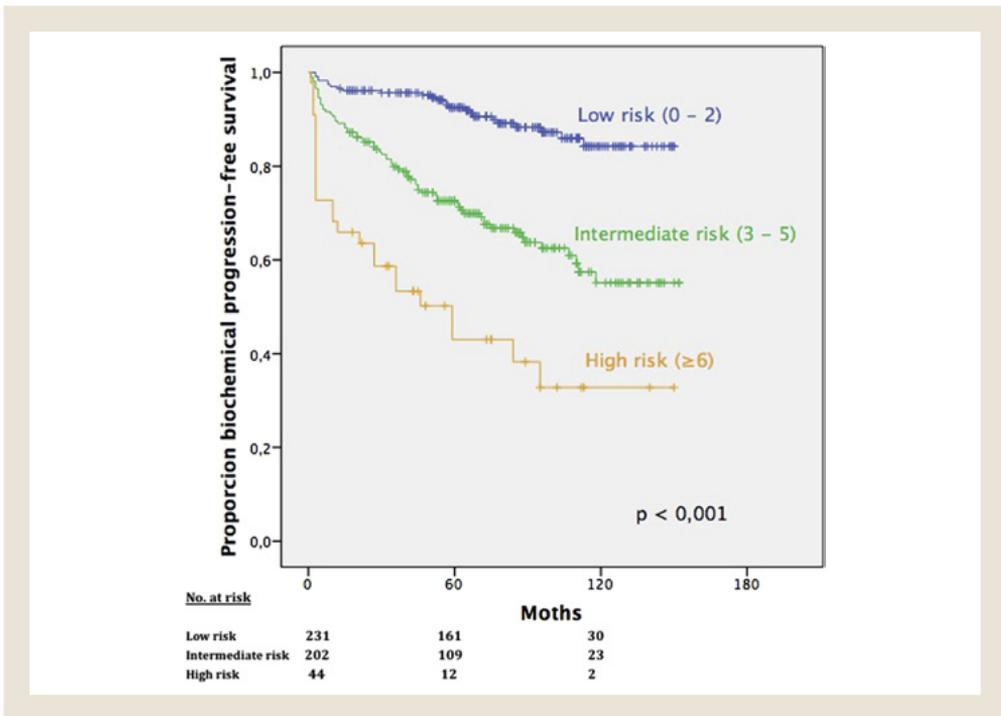
was approximately 90%, 65%, and 25% for low, intermediate, and high risk, respectively.³

This is a model that has since been validated by a series of studies concluding that the CAPRA-S score is an adequate and easy-to-use predictive tool for risk stratifying patients into the described groups.^{4,5} Table 3 lists the published studies describing the CAPRA-S score. In 2013, Seong et al⁶ published a series of 134 prostate cancer patients who underwent radical prostatectomy. In

this small series, the CAPRA-S C-index was 0.77 and the biochemical recurrence-free survival rate at 5 years ($P = .002$) was similar to other published series.

In 2014, Punnen et al⁷ validated the CAPRA-S to predict risk of recurrence and prostate cancer-specific mortality in the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) database, a multi-institutional cohort of patients treated with radical prostatectomy. In a cohort of 2670 patients, the recurrence-free

Figure 1 Kaplan-Meier Curves of CAPRA-S Score Groups Showing 5- and 10-Year Biochemical Progression-Free Survival Rates After Radical Prostatectomy



Abbreviation: CAPRA-S = Cancer of the Prostate Risk Assessment Postsurgical.

Accuracy of CAPRA-S Score

Table 3 Published Series Describing CAPRA-S Score Compared to Results of This Study									
Characteristic	Cooperberg ³	Seong ⁶	Punnen ⁴	Seo ⁹	Tilki ⁵	Aktas ¹⁰	Beckmann ¹¹	This Series	
Year	2011	2013	2014	2014	2015	2015	2017	2018	
Country	USA	Korea	USA	Korea	Germany	Turkey	Australia	Spain	
No. of patients	3837	134	2670	130	14,500	240	1664	479	
C-index	0.77	NR	NR	0.77	NR	0.81	0.73	0.71	0.70
BPFS (%) (95% CI) at 5 Years									
Low risk	~ 90 (NR)	~ 90 (NR)	72 (NR)	95.8 (73.9-99.4)	91.4 (90.7-92.1)	92.9 (88.0-97.8)	95.0 (93.2-96.4)	92.5 (90.7-94.3)	84.2 (80.9-87.5)
Intermediate risk	~ 65 (NR)	~ 60 (NR)	39 (NR)	88.9 (75.0-96.3)	70.4 (68.6-72.1)	75.9 (63.9-87.9)	79.2 (76.0-82.1)	72.6 (69.4-75.8)	55.1 (50.1-60.1)
High risk	~ 20 (NR)	~ 35 (NR)	17 (NR)	56.9 (66.0-73.3)	29.3 (26.6-32.2)	28.8 (11.7-45.9)	46.2 (39.2-52.9)	43.0 (34.8-51.2)	32.8 (23.9-41.7)

Abbreviations: BPFS = biochemical progression-free survival; CAPRA-S = Cancer of the Prostate Risk Assessment Post-surgical; CI = confidence interval; C-index = concordance index; NR = not reported.

probability at 5 years was 62%, 39%, and 17%—lower compared to the Cooperberg initial study. The C-index for CAPRA-S in predicting recurrence was 0.73, and the C-index for CAPRA-S in predicting metastasis and mortality was > 0.80.⁴

In 2015, Tilki et al⁵ showed results for a single institution cohort of 14,532 patients. The CAPRA-S score was accurate when applied to a European study cohort and predicted biochemical recurrence, metastasis, and cancer-specific survival after radical prostatectomy with C-index > 0.80.

In 2015, Cooperberg et al⁶ demonstrated in a cohort of 1010 patients that a CAPRA-S score higher than 5 was associated with a significant rise in the risk of cancer-specific mortality. Brajtford et al¹² reassessed in 2016 the studies that validated their prognostic models, including the Cancer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA) score and CAPRA-S scores, and considered that they were clinically precise and externally validated, as well as useful for daily clinical practice and further research studies. In 2017, Beckmann et al¹¹ presented in an Australian cohort of 342 patients a recurrence-free probability for CAPRA-S scores at 5 years of low, intermediate, and high risk of 95%, 79%, and 46%, respectively—higher results than those described by Cooperberg and similar to the results in our series. In our study of 479 patients, we encountered a biochemical progression-free probability in the low-, intermediate-, and high-risk groups of CAPRA-S at 5 years of 92.5%, 72.6%, and 43%, respectively (log-rank *P* < .001).

The main strength of this study is that it is to our knowledge the only reported series that describes results at 10 years' follow-up in a reasonable number of patients. Even though biochemical progression mainly appears in the first 3 years after radical prostatectomy, long-term follow-up is required because biochemical progression has been described even 15 years after surgery.¹³⁻¹⁵ Liesenfeld et al¹⁶ showed in a cohort of 10,310 patients biochemical progression (PSA ≥ 0.2 ng/mL) rates at 10, 15, and 20 years of 34.3%, 44%, and 52.7%, respectively. This verifies the need for prognostic models, like the CAPRA-S score, to be validated not only in the short term but also in the long term—more than 5 years.

There are several limitations to our study. First, it is a retrospective and single-institution study. Second, the proportion of patients belonging to the high-risk group is low (9.2%), thus limiting the assessment of this risk group. Third, as in the other published series providing external validation of the CAPRA-S score, patients who did not undergo lymph node dissection were considered to be lymph node negative.

Conclusion

In conclusion, the CAPRA-S score and its stratification of risk groups is an adequate tool to assess the risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy in the long term, with a high C-index. It is easy to use in daily clinical practice and simple to calculate.

Clinical Practice Points

- The CAPRA-S score is a clinical risk calculator of recurrence in patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy that has been validated externally.

- The CAPRA-S score is a useful tool to predict the risk of recurrence in the long term.
- In the future, the clinical application of this tool will allow a better selection of those patients who are candidates for adjuvant treatment.

Disclosure

The authors have stated that they have no conflict of interest.

References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7-30.
2. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997; 24:395-406.
3. Cooperberg MR, Hilton JF, Carroll PR. The CAPRA-S score. *Cancer* 2011; 117: 5039-46.
4. Punnen S, Freedland SJ, Presti JC Jr, et al. Multi-institutional validation of the CAPRA-S score to predict disease recurrence and mortality after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2014; 65:1171-7.
5. Tilki D, Mandel P, Schlomm T, et al. External validation of the CAPRA-S score to predict biochemical recurrence, metastasis and mortality after radical prostatectomy in a European cohort. *J Urol* 2015; 193:1970-5.
6. Cooperberg M, Pasta D, Elkin E, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment Score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2005; 173:1938-42.
7. Punnen S, Cooperberg MR, D'Amico AV, et al. Management of biochemical recurrence after primary treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2013; 64:905-15.
8. Seong KT, Lim JH, Park CM, Kim HK, Park JY. External validation of the cancer of the prostate risk assessment-S score in Koreans undergoing radical prostatectomy. *Korean J Urol* 2013; 54:433-4.
9. Seo WI, Kang PM, Kang DI, Yoon JH, Kim W, Chung JI. Cancer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA) preoperative score versus postoperative score (CAPRA-S): ability to predict cancer progression and decision-making regarding adjuvant therapy after radical prostatectomy. *J Korean Med Sci* 2014; 29:1212-5.
10. Aktas BK, Ozden C, Bulut S, et al. Evaluation of biochemical recurrence-free survival after radical prostatectomy by cancer of the Prostate Risk Assessment Post-Surgical (CAPRA-S) score. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16:2527-30.
11. Beckmann K, O'Callaghan M, Vincent A, et al. Australian validation of the Cancer of the Prostate Risk Assessment Post-Surgical score to predict biochemical recurrence after radical prostatectomy. *ANZ J Surg* 2017; 88: E183-8.
12. Brajtbord JS, Leapman MS, Cooperberg MR. The CAPRA score at 10 years: contemporary perspectives and analysis of supporting studies. *Eur Urol* 2016; 71: 705-9.
13. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 2006; 24:3973-8.
14. Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson MK, et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol* 2011; 59:893-9.
15. Tourinho-Barbosa R, Strougi V, Nunes-Silva I, et al. Biochemical recurrence after radical prostatectomy: what does it mean? *Int Braz J Urol* 2018; 44:14-21.
16. Liesenfeld L, Kron M, Gschwend JE, Herkommer K. Prognostic factors for biochemical recurrence more than 10 years after radical prostatectomy. *J Urol* 2017; 197:143-8.

TESIS DOCTORAL

**Factores pronósticos en el cáncer de próstata localizado sometido
a prostatectomía radical exclusiva: desde la clínica a la genética**