



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

Tesis doctoral

ANÁLISIS DE CRITERIOS
PATOBIOLOGÍCOS PREDICTIVOS DE
ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA
CLÍNICAMENTE INSIGNIFICANTE PARA
LA SELECCIÓN DE PACIENTES
CANDIDATOS A VIGILANCIA ACTIVA


Elisabeth Castillo Gallardo

Málaga, 2017



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Elisabeth Castillo Gallardo

 <http://orcid.org/0000-0002-8224-6666>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



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

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

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

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

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





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

Doña M^a ISABEL HIERRO MARTÍN y Doña MARTINA ÁLVAREZ PÉREZ,

CERTIFICAN QUE:

El trabajo presentado por ELISABETH CASTILLO GALLARDO con el título "Análisis de criterios patobiológicos predictivos de cáncer de próstata clínicamente insignificante para la selección de pacientes candidatos a vigilancia activa" ha sido realizado bajo nuestra dirección, y consideramos que tiene el rigor científico necesario para ser sometido al juicio del tribunal que ha nombrado la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor. Y para que así conste firmamos el presente certificado en Málaga a 5 de Enero de 2016.

DIRECTOR/ES TESIS:

Fdo.: ISABEL HIERRO MARTIN

MARTINA ALVAREZ PEREZ

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN

1. EMBRIOGÉNESIS Y CARACTERÍSTICAS ANATOMOHISTOLÓGICAS DE LA PRÓSTATA	9
1. 1. EMBRIOGÉNESIS.....	9
1. 2. ANATOMÍA.....	11
1. 3. HISTOLOGÍA.....	13
2. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.....	15
3. LESIONES PRECURSORAS.....	17
3. 1. NEOPLASIA INTRAEPITELIAL PROSTÁTICA (PIN), ATROFIA INFLAMATORIA PROLIFERATIVA (AIP) y CARCINOMA INTRADUCTAL PROSTÁTICO (CID-P).....	18
3. 2. HIPERPLASIA ADENOMATOSA ATÍPICA (HAA).....	23
4 . CARCINOMA DE PRÓSTATA.....	25
4. 1. CLASIFICACIÓN DE TIPOS HISTOLÓGICOS (OMS).....	25
4. 2. ADENOCARCINOMA ACINAR.....	26
4. 3. VARIANTES HISTOLÓGICAS.....	27
4. 4 ETIOLOGÍA.....	31
4.4.1. Factores de riesgo.....	31
4.4.2. Patogénesis molecular.....	34
5. DIAGNÓSTICO.....	42
5.1. ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO Y SCREENING BASADO EN EL MISMO.....	42
5.2. TACTO RECTAL.....	47
5.3. ECOGRAFÍA TRANSRECTAL DE PRÓSTATA.....	47
5.4. RESONANCIA MAGNETICA MULTIPARAMÉTRICA.....	48
5.5. BIOPSIA PROSTÁTICA.....	48

6. ESTADIFICACIÓN.....	49
6.1. SISTEMA TNM.....	49
6. 2. GRADACIÓN HISTOPATOLÓGICA	52
6. 3. CLASIFICACIÓN SEGÚN RIESGO.....	55
6. 4. RECOMENDACIONES ACTUALES DEL CLUB DE PATOLOGÍA UROLÓGICA DE LA SEAP PARA EL ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA.....	55
6. 4. 1. <i>Estudio de la biopsia prostática.</i>	55
6. 4. 2 <i>Estudio de la pieza quirúrgica</i>	58
6. 4. 3 <i>Estudio específico de los tipos y subtipos histológicos</i>	60
7. FACTORES PRONÓSTICOS EN EL CANCER DE PRÓSTATA.....	62
8. MANEJO CLÍNICO DEL CANCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO....	64
8.1. OPCIONES TERAPÉUTICAS SEGÚN GRUPOS DE RIESGO...67	
9. CÁNCER DE PRÓSTATA INSIGNIFICANTE.....	68
10. VIGILANCIA ACTIVA.....	69
10.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	72
10.2. PROTOCOLOS DE SEGUIMIENTO.....	72
10.3. PREDICTORES DE PROGRESIÓN.....	73
<u>II. PLANTEAMIENTO DEL TEMA Y OBJETIVOS.....</u>	74
<u>III. MATERIAL Y MÉTODOS.....</u>	76
<u>IV. RESULTADOS.....</u>	89
1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA COHORTE.....	89
1.1. VARIABLES PREOPERATORIAS CLÍNICAS.....	89
1.2. VARIABLES PREOPERATORIAS HISTOPATOLÓGICAS	Y

MORFOMÉTRICAS.....	90
1.3. VARIABLES PREOPERATORIAS MOLECULARES.....	93
1.4. VARIABLES POST-OPERATORIAS HISTOPATOLÓGICAS Y MORFOMÉTRICAS.....	96
1.5. VARIABLES POST-OPERATORIAS CLÍNICAS.....	101
1.6. VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LOS CRITERIOS DE EPSTEIN EN BTRP.....	102

2. ANÁLISIS INFERENCIAL DE LA COHORTE.....104

2.1. <u>Asociación entre parámetros clínicos prequirúrgicos y hallazgos en la pieza de PR. Análisis bivariante.....</u>	104
2.2. <u>Asociación entre parámetros histopatológicos y morfométricos prequirúrgicos y hallazgos en la pieza de PR. Análisis bivariante.....</u>	110
2.3. <u>Asociación entre marcadores moleculares prequirúrgicos y hallazgos en la pieza de PR. Análisis bivariante.....</u>	123
2.4. <u>Asociación entre parámetros morfométricos prequirúrgicos. Análisis bivariante.....</u>	141
2.5. <u>Asociación entre parámetros clínicos prequirúrgicos y progresión bioquímica. Análisis bivariante.....</u>	143
2.6. <u>Asociación entre parámetros histopatológicos y morfométricos prequirúrgicos y progresión bioquímica. Análisis bivariante.....</u>	144
2.7. <u>Asociación entre marcadores moleculares prequirúrgicos y progresión bioquímica. Análisis bivariante.....</u>	147
2.8. <u>Asociación entre factores clínicos prequirúrgicos y hallazgos en pieza de PR. Análisis multivariante.....</u>	150
2.9. <u>Asociación entre factores clínicos prequirúrgicos y progresión bioquímica. Análisis multivariante.....</u>	152
2.10. <u>Asociación entre factores histopatológicos y morfométricos con hallazgos en pieza de PR. Análisis multivariante.....</u>	153

2.11. <u>Asociación entre factores histopatológicos y morfométricos con progresión bioquímica. Análisis multivariante.....</u>	155
2.12. <u>Asociación entre marcadores moleculares prequirúrgicos y hallazgos en pieza de PR. Análisis multivariante.....</u>	156
2.13. <u>Asociación entre marcadores moleculares prequirúrgicos y progresión bioquímica. Análisis multivariante.....</u>	159
2.14. <u>Asociación entre parámetros clínicos prequirúrgicos y tumor insignificante en la pieza quirúrgica (tanto bajo definición clásica como liberal). Análisis multivariante.....</u>	159
2.15. <u>Asociación entre parámetros histopatológicos y morfométricos prequirúrgicos y tumor insignificante en la pieza quirúrgica (tanto bajo definición clásica como liberal). Análisis multivariante.....</u>	160
2.16. <u>Asociación entre marcadores moleculares prequirúrgicos y tumor insignificante en la pieza quirúrgica (tanto bajo definición clásica como liberal). Análisis multivariante.....</u>	161
<u>V. DISCUSIÓN.....</u>	162
<u>VI. CONCLUSIONES.....</u>	175
<u>VII. BIBLIOGRAFÍA.....</u>	177

ABREVIATURAS

AIP: atrofia inflamatoria proliferativa

AJCC/UICC: American Joint Committee on Cancer / International Union
Against Cancer

AR: receptor de andrógenos

AUA: Asociación Americana de Urología

AVAC: años de vida ajustados por calidad

CaP: Cáncer de próstata

CID-P: carcinoma intraductal prostático

EAU: Asociación Europea de Urología

ECA: ensayo clínico aleatorizado

ERSPC: estudio randomizado europeo de screening para el cáncer de próstata

ETRP: ecografía transrectal de próstata

H-E: hematoxilina-eosina.

HAA: hiperplasia adenomatosa atípica

HCCC: hiperplasia papilar/cribiforme de células claras

ISUP: sociedad internacional de patología urológica.

NCCN: national comprehensive cancer network.

NSE: enolasa neuronal específica

OMS: organización mundial de la salud.

OR: odds ratio.

PAH: atrofia post-hiperplasia

PAP: fosfatasa ácida prostática

PIN: neoplasia intraepitelial prostática

PR: prostatectomía radical

PSA: antígeno específico prostático

RMNmp: resonancia magnética multiparamétrica

RTU-P: resección transuretral de próstata

TR: tacto rectal

VACURG: Veterans Administration Cooperative Urological Research Group

I. INTRODUCCIÓN

1. EMBRIOGÉNESIS Y CARACTERÍSTICAS ANATOMOHISTOLÓGICAS DE LA PRÓSTATA

1. 1. EMBRIOGÉNESIS

La próstata deriva del endodermo primitivo. La diferenciación regional de este tubo intestinal primitivo en intestino anterior, intestino medio, y en intestino posterior es seguido por una dilatación en el extremo caudal que crea la cloaca. Esta cloaca recibe la producción tanto urinaria como intestinal y representa un estado completamente diferenciado en aves, reptiles, anfibios, marsupiales, y monotrenes. En los mamíferos placentarios, sin embargo, la cloaca es dividida por el tabique uorrectal durante la embriogénesis para crear una salida urinaria y una salida digestiva por separado. El compartimiento urinario ventral se llama seno urogenital primitivo, que posteriormente se segmentará en vejiga urinaria en su extremo craneal, y en uretra en su extremo caudal.

En los seres humanos, la próstata se desarrolla justo caudal al cuello de la vejiga, a través de proliferación de yemas epiteliales que se extienden hacia fuera desde el epitelio del seno urogenital. Esta formación se produce durante la semana 10 de gestación, aunque como proceso completo, la próstata inicia su desarrollo en la séptima semana de la embriogénesis y se encuentra plenamente diferenciada entre las semanas 11 y 13 (Fig. 1)

Estas yemas o brotes epiteliales invaden regiones o localizaciones estereotipadas que condicionaran el desarrollo futuro de los distintos lóbulos prostáticos en roedores y, en el ser humano, las diferentes zonas prostáticas. Estas regiones se preparan para la invasión del brote epitelial por "condensación mesenquimal", un proceso en el cual las células mesenquimales del seno urogenital llegan a estar muy cercanas, estrechamente empaquetadas (Thomson, 2008). Esta condensación se produce tanto en hombres como en mujeres y por lo tanto es independiente de andrógenos. Por el contrario, el proceso de invasión del brote epitelial es estrictamente dependiente de

andrógenos y representa los primeros eventos en el desarrollo de la próstata que son identificables a nivel de microscopía óptica. Este proceso requiere interacciones complejas e importantes entre las células mesenquimales y las epiteliales, ya que la morfogénesis epitelial prostática está inducida por andrógenos, como ya hemos apuntado, así como su crecimiento y su diferenciación secretora. En este proceso se produce una mediación por parte de factores tróficos que provienen de las células mesenquimales positivas para el receptor de andrógenos (Brenes, 2003).

La zona mesenquimal situada por encima del conducto wolfiano dará lugar a la próstata craneal en la que habitualmente se desarrolla la hiperplasia benigna de próstata a partir de los 40-45 años. Por el contrario, de la zona mesenquimal inferior al conducto de Wolf derivará la zona caudal de la próstata, en la cual se originarán alrededor del 80% de los carcinomas prostáticos.

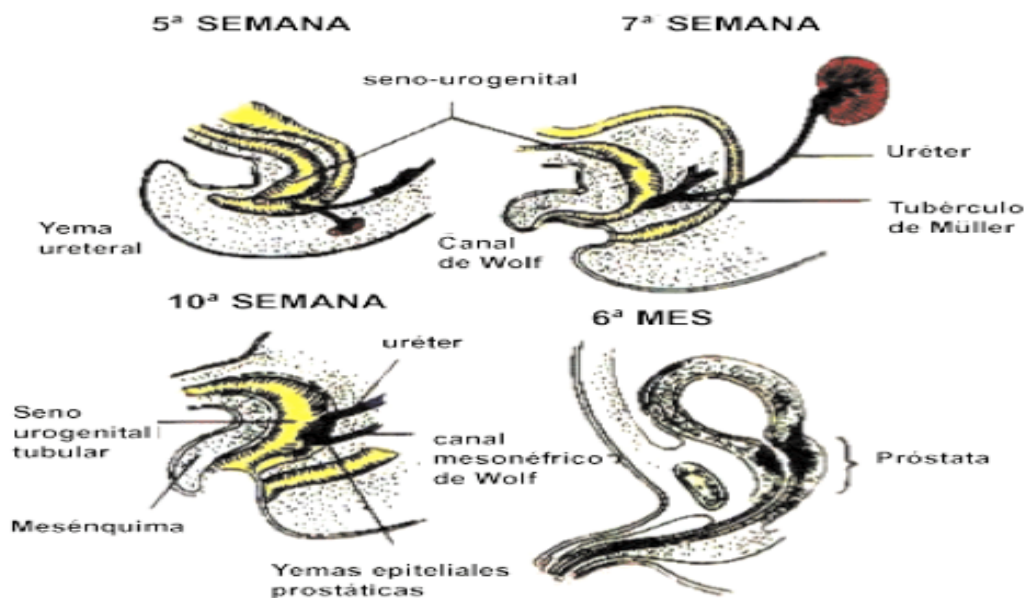


Fig. 1: Embriología de la próstata

1. 2. ANATOMÍA

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

Desde el punto de vista anatómico, la 1ª descripción respecto a la morfología prostática se debe a Lowsley en 1912, que indica la existencia de cinco lóbulos prostáticos (anterior, posterior, medio y dos laterales) que se originarían a partir de unas evaginaciones epiteliales a nivel de la uretra primitiva o prostática que invadirían el tejido mesenquimatoso circundante a partir de la 3ª semana intrauterina. Otros autores realizaron diversas modificaciones a este modelo anatómico, pero fueron Gil Vernet y John E. Mc Neal los que en publicaciones posteriores en 1953 y 1968, respectivamente, nos aportaron el concepto anatómico de la próstata que ha perdurado hasta nuestros días. Así, en la próstata puede diferenciarse tres zonas: la zona periférica, central y transicional. (Fig. 2)

La zona periférica es la subdivisión anatómica de mayor tamaño. Compuesta preferentemente por tejido secretor, contiene un 70% del tejido glandular. Corresponde a la región donde acostumbra a desarrollarse la neoplasia intraepitelial prostática (PIN) y el carcinoma de próstata.

La zona central, que representa aproximadamente el 25% de la masa glandular total de la próstata, se encuentra envolviendo a los conductos eyaculadores. Se diferencia de la zona periférica y de transición por sus características glandulares tanto morfológicas como histológicas. Presenta una longitud de sus conductos mayor que el resto de las áreas, y el citoplasma de las células secretoras es mucho más granular y oscuro. Los núcleos son relativamente más largos y dispuestos a diferente altura en las distintas células que componen la glándula (Mc Neal, 1968). Debido a que sus características

se asemejan más a las vesículas seminales se ha sugerido que su origen sea tal vez a partir del conducto Wolfiano.

La zona transicional, corresponde al 5% restante de la próstata, está formada por un pequeño conjunto de conductos que proceden de un mismo punto en la unión entre los segmentos proximal y distal de la uretra. Es la principal región donde se origina la hiperplasia benigna de próstata.

Existen otros dos compartimentos que constituyen también el órgano prostático. El estroma anterior fibromuscular y el esfínter preprostático. El estroma anterior fibromuscular es una gruesa capa de tejido conectivo que cubre por entero la cara anterior de la próstata y que rodea la porción de uretra próxima al cuello vesical. El esfínter preprostático es una zona pequeña pero a su vez bastante compleja, que actúa como esfínter en el momento de la eyaculación, evitando el reflujo del fluido seminal hacia la vejiga. Su principal componente es un esfínter cilíndrico de musculatura lisa alrededor de la uretra preprostática. Dentro de este cilindro se encuentran las minúsculas glándulas periuretrales que representan menos del 1% de la masa glandular prostática pero en las que también se origina la hiperplasia benigna de próstata (Villers, 1991).

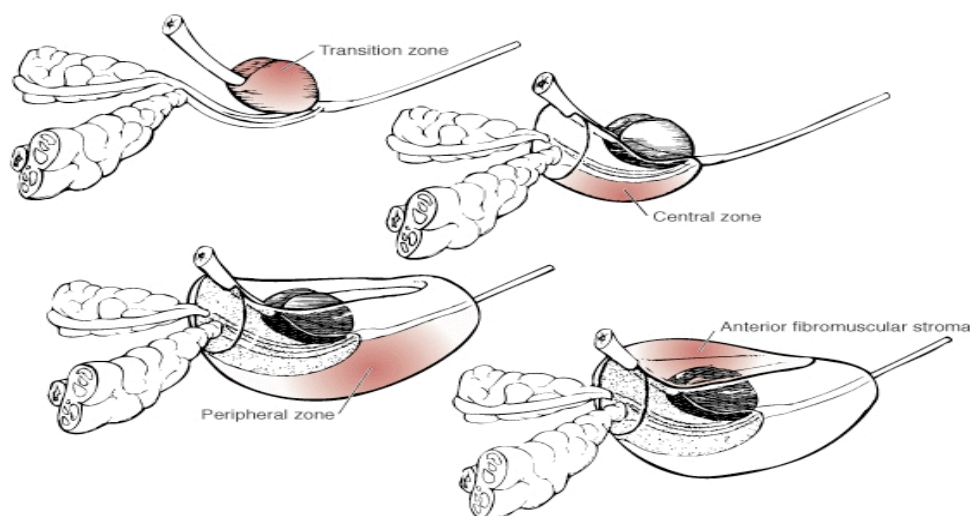


Fig. 2: Representación zonas prostáticas

1. 3. HISTOLOGÍA

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

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

El compartimento basal del epitelio glandular está constituido por 1 o 2 capas de células basales localizadas entre la membrana basal y la capa de células secretoras. Podemos encontrar desde células basales pequeñas con escaso citoplasma y cromatina condensada hasta células basales de aspecto cuboidal, mayor contenido citoplasmático y un porcentaje de cromatina activa superior. El componente secretor está formado por una capa de células columnares que se proyectan hacia el lumen glandular y su morfología varía dependiendo de la zona prostática. La expresión de ciertas citoqueratinas puede ser indicativa del grado de diferenciación de las células epiteliales. En la glándula prostática, las células basales expresan las citoqueratinas 5, 14 y 15 a diferencia de las células secretoras que expresan las citoqueratinas 8 y 18 que son características de epitelios simples. Por este motivo, el análisis de estas distintas citoqueratinas se ha utilizado en el estudio del proceso evolutivo de cáncer de próstata (Alberti, 2000; Wadelius, 1999). Otras diferencias que existen entre ambas poblaciones es que únicamente se detecta expresión del antígeno específico de próstata (PSA) y de la fosfatasa ácida prostática (PAP)

en la células epiteliales secretoras (Grignon, 1988). En ambas se detecta expresión del receptor de andrógenos (AR), aunque los niveles de este son significativamente superiores en la población de células secretoras.

Existen evidencias, basadas en el patrón de expresión de citoqueratinas y en la vida media y capacidad de proliferación celular, que sugieren que en la monocapa de células basales residiría la población de “stem cells” o células madres pluripotenciales que daría origen a las poblaciones de células secretoras y células basales. Ambos tipos celulares pertenecerían a la misma estirpe celular y se distinguirían entre sí por su grado de diferenciación celular, desde no diferenciado (células basales) hasta diferenciado (células secretoras). También se han encontrado células prostáticas que presentan características fenotípicas intermedias entre las células basales y las secretoras (Myers y Grizzle, 1997; Van Leenders, 2000) que sería una población de células con una diferenciación intermedia (Verhagen, 1992).

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

2. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

A nivel mundial, actualmente, el cáncer de próstata es la segunda neoplasia maligna más comúnmente diagnosticada y la quinta causa principal de mortalidad por cáncer en varones (Ferlay, 2013). Su incidencia aumenta con la edad, de tal manera que se estima que, si la esperanza de vida llegase en algún momento a los 100 años, el 90-100% de los hombres desarrollaría dicho tumor (Kron, 2009).

En 2015, en EEUU, se han diagnosticado 220.800 nuevos casos de cáncer de próstata, lo cual supone un 26% de la incidencia global de cáncer en varones en dicho periodo en aquel país. Sigue siendo la neoplasia más frecuentemente diagnosticada en las últimas décadas en varones y se calcula que afectará, aproximadamente, a uno de cada seis hombres a lo largo del transcurso de su vida. Supone la segunda causa de muerte por cáncer en los hombres estadounidenses, con 27.540 pacientes fallecidos en el último año (Siegel, 2015). Se esperan datos similares para el año 2016, la Sociedad Americana Contra El Cáncer estima que en EEUU se diagnosticaran alrededor de 180,890 casos nuevos de cáncer de próstata y se producirán 26,120 muertes a causa del mismo.

La incidencia de cáncer de próstata se incrementó en los Estados Unidos a principios de 1990 debido a la introducción del screening basado en el PSA (Antígeno Prostático Específico) (Potosky, 1995). Esto fue seguido por una fuerte disminución de la incidencia desde 1992 hasta 1995, tiempo durante el cual las tasas de incidencia regresaron 2,5 veces, probablemente debido al hecho de que el aumento de cribado de años anteriores había diagnosticado con éxito gran parte de los pacientes con cáncer de próstata previamente no detectados en la población.

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

(Arnold, 2015). Todavía existen diferencias en la supervivencia entre los hombres diagnosticados en Europa del Este y los del resto de Europa (De Angelis, 2014). Durante la última década, en general, los porcentajes de supervivencia relativa a 5 años para el cáncer de próstata en Europa aumentaron de manera constante desde el 73,4% en 1999 - 2001 al 83,4% en 2005 - 2007.

En España, desde hace unos años, al igual que en EEUU y Europa, el cáncer de próstata es el primero en número de diagnósticos (32.641 diagnosticados en España en 2014). En el año 2012, presentó una tasa de incidencia ajustada a la población estándar europea ligeramente inferior a la media europea (103,4 versus 110,8 por 100.000).

En nuestro país, al igual que en muchos países occidentales, la incidencia aumentó drásticamente desde principios de los años 90 a causa de la introducción y generalización del uso del test del antígeno prostático específico (PSA). Se estima que en España la tasa de incidencia ajustada a la población estándar europea pasó de 54,1 por 100.000 en el período 1993-1997 a 96,4 en el periodo 2003-2007.

En este último periodo, las tasas de incidencia ajustadas a la población mundial estándar variaron entre 44,1 por 100.000 en Granada y 73,8 por 100.000 en el País Vasco, siendo las diferencias observadas más un reflejo del diferente grado de utilización del test del PSA que de diferencias reales en la incidencia.

En 2013, el cáncer de próstata causó el 9% de las muertes por cáncer en varones en España, ocupando el tercer lugar, detrás del cáncer de pulmón (26%) y del cáncer de colon (10%). Las tasas de mortalidad ajustadas por edad en España descienden de 21,7 a 15,4 defunciones por 100.000 varones - año entre los años 1980 - 2013. Por grupos de edad, existe una tendencia constante al descenso en el grupo de 45 - 49 años. Por encima de esa edad hasta los 74 años se diferencian 2 periodos: uno inicial (1980/1990) de estabilización o incremento (grupo de 55-59 años) seguido de otro de descenso

significativo.

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

A modo de síntesis, las variaciones geográficas y étnicas observadas en relación con la incidencia y mortalidad del cáncer de próstata se deben a complejas y múltiples causas. El acceso a la atención de la salud y su calidad, la precisión de los registros de cáncer y la penetrancia de la detección sistemática con PSA afectan el modo en que se comunican las tasas de enfermedad.

3. LESIONES PRECURSORAS

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

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

Actualmente, son dos las lesiones prostáticas que se postulan como lesiones premalignas, una con más fuerza y evidencia que otra, la neoplasia prostática intraepitelial (PIN) y la atrofia inflamatoria proliferativa (AIP). No obstante, hay que mencionar una tercera entidad que ha estado sometida a un extenso

debate recientemente para ser o no incluida como lesión precursora, se trata del carcinoma intraductal prostático (CID-P). Trataremos de cada una de ellas a continuación.

3. 1. NEOPLASIA INTRAEPITELIAL PROSTÁTICA (PIN), CARCINOMA INTRADUCTAL PROSTÁTICO (CID-P) y ATROFIA INFLAMATORIA PROLIFERATIVA (AIP).

- NEOPLASIA INTRAEPITELIAL PROSTÁTICA (PIN) y CARCINOMA INTRADUCTAL PROSTÁTICO (CID-P)

Aceptada unánimemente como la más probable precursora del adenocarcinoma acinar prostático, esta lesión se caracteriza por una proliferación displásica del epitelio ducto-acinar prostático cuyo grado más avanzado sólo se diferencia del carcinoma por la no invasión del estroma, considerándose por muchos, por tanto, como un verdadero carcinoma “in situ”. Inicialmente se diferenciaban tres grados, pero dados los problemas de reproducibilidad y su significado clínico, hoy día se consideran dos grados, de PIN bajo y alto. A pequeño aumento esta lesión se descubre por la presencia de una o varias glándulas con un patrón arquitectural distinto y/o espesor o celularidad diferentes a las glándulas vecinas (habitualmente mayores que ellas). Los patrones arquitecturales posibles son varios: reborde glandular ondulado, micropapilar, cribiforme o liso. A mayor aumento, se observa frecuentemente una hiper cromasia del epitelio debido al incremento del número de núcleos que aparecen desordenados y solapados. Estos núcleos se hacen progresivamente más atípicos con el grado de la lesión, con aparición de acúmulos cromatínicos y sobre todo, de nucléolos prominentes. Existen grandes variaciones posibles, como una sola capa de células atípicas, núcleos claros, o núcleos de aspecto “centroblastoide” con dos nucléolos. La membrana basal de estas lesiones permanece intacta, pero en sus formas más avanzadas la capa de células basales puede aparecer fragmentada.

La PIN cumple los criterios requeridos para aceptar su premalignidad. La morfología de las células, sobre todo de los núcleos, es en sus formas más

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

En cuanto al diagnóstico diferencial, esta lesión debe distinguirse en sus patrones papilares del aspecto que pueden presentar las glándulas de la zona prostática central o los focos adenomatosos de la hiperplasia nodular, que pueden mostrarse a veces con apariencia pseudo-estratificada, pero que siempre carecen de la proliferación, solapamiento y atipia nucleares de la PIN. En el caso del epitelio de conductos eyaculadores y vesículas seminales, la atipia citológica puede plantear problemas de diagnóstico diferencial con la PIN, pero esa atipia es muy heterogénea en dichos epitelios, y aunque suele observarse atipia en la que la morfología nuclear es similar a la de la PIN de alto grado, conserva el patrón arquitectural de glándulas y, en general, el pigmento pardo citoplásmico. La positividad en la mayoría de las células de esta lesión, y no sólo en las basales como en la PIN, para la queratina 34 β E12 es definitiva para el diagnóstico. La hiperplasia papilar/cribiforme de células claras (HCCC), que puede parecerse a algunos patrones de PIN, carece de su atipia nuclear. Muy importante es el reconocimiento de la atipia reactiva inducida en el epitelio prostático por los frecuentes focos inflamatorios, sobre todo cuando son agudos. Las metaplasias transicionales y escamosas suelen traducirse en una proliferación del epitelio que pueden semejarse a PIN, pero en las que características típicas como las hendiduras nucleares y desmosomas facilitan respectivamente el diagnóstico. Por último, y no menos importante, está la distinción entre una PIN y el adenocarcinoma infiltrante, especialmente relevante en las biopsia con aguja. En las formas de PIN de alto grado esta distinción puede ser muy difícil, aunque el problema se reduzca al

descubrimiento de células basales. Para facilitar esta tarea se puede utilizar la queratina 34βE12, P63 o P40 (Sailer V, 2013) como marcadores de dichas células que sólo deben aparecer en la lesión premaligna, aunque sea de forma discontinua.

La importancia del diagnóstico de PIN en una biopsia prostática sin lesión infiltrante evidente radica en gran medida en su significado y manejo. La asociación de PIN de alto grado (Fig. 3) con existencia de carcinoma en más del 70% de casos hace recomendable profundizar en el tejido y estudiarlo en su totalidad. En caso de no hallar carcinoma infiltrante, probablemente sea conveniente una repetición de la biopsia y seguimiento estrecho en caso de obtener resultado negativo. Para los pacientes con diagnóstico de PIN de alto grado unifocal en un cilindro de la biopsia inicial, una biopsia de repetición en el primer año es innecesaria en ausencia de otros indicadores clínicos de cáncer y en ausencia de PIN de alto grado extenso. Sin embargo, en presencia de PIN de alto grado en dos o más cilindros se asocia con un riesgo suficientemente alto de cáncer posterior que justifica una re-biopsia dentro del año posterior al diagnóstico PIN inicial (Abdel-Khalek y cols., 2004; Netto y Epstein, 2006; Merrimen y cols., 2009). En cuanto al manejo de PIN de bajo grado, puede plantearse la conveniencia o no de informarlo dada la difícil reproducibilidad de su diagnóstico y la incertidumbre sobre su significado. En cualquier caso, el diagnóstico de PIN no debe llevar a la toma de decisiones terapéuticas sin la demostración de un proceso maligno concomitante. Se han descrito por otra parte patrones de PIN de alto grado que simulan adenocarcinoma y adenocarcinomas con epitelio estratificado que pueden simular PIN de alto grado, siendo actualmente clave su diagnóstico diferencial con el carcinoma intraductal prostático (CID-P).

El carcinoma intraductal prostático (CID-P) ha sido descrito en piezas de prostatectomía radical en varios estudios (McNeal y cols., 1986; McNeal y Yemoto, 1996; Rubin y cols., 1998; Wilcox y cols., 1998; Cohen y cols., 2007; Robinson y Epstein, 2010). Los criterios para CID-P se establecieron como la presencia de células epiteliales malignas llenando grandes acinos y conductos prostáticos, con preservación de células basales y: i) patrón sólido o cribiforme denso o ii) patrón cribiforme laxo o patrón micropapilar con atipia nuclear

marcada: aumento (x6) del tamaño nuclear normal y/o necrosis. Hay que resaltar que, sólo en raras ocasiones, se identifica CID-P en el material de biopsia en ausencia de carcinoma infiltrante. Cuando se objetiva CID-P en las biopsias de próstata se asocia frecuentemente con cáncer de alto grado y parámetros de mal pronóstico en la prostatectomía radical, así como enfermedad potencialmente avanzada tras otras terapias (Guo y Epstein, 2006). Estos hallazgos apoyan la idea de que en la mayoría de los casos CID-P representan la propagación del carcinoma intraductal dentro de los conductos y acinos pre-existentes y que CID-P en la gran mayoría de los casos no debería ser categorizado como una condición neoplásica preinvasora.

No obstante, también existen datos que apoyan la idea de que CID-P no siempre representa la propagación intraductal de carcinoma invasivo de alto grado preexistente y que, por lo menos, un subgrupo de CID-P podría ser una lesión precursora del carcinoma invasivo. Esto se evidenciaría en los casos que, por ejemplo, en la pieza de prostatectomía el componente de CID-P estaba alejado del carcinoma invasivo (Miyai y cols., 2014).

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

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

Pros

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

- Varios estudios demuestran la correlación de CID-P con el aumento de estadiaje y el pronóstico.

Contras

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

Las recomendaciones de la ISUP 2014 ante esta controversia son que, al menos, un comentario sobre su frecuente asociación con el cáncer de próstata agresivo debería hacerse (Epstein, 2015).

- ATROFIA INFLAMATORIA PROLIFERATIVA

Se ha sospechado que determinadas lesiones atróficas pueden estar involucradas en la carcinogénesis. Así, en 1999 se propuso el término AIP para denominar a una lesión localizada en la zona periférica de la glándula, con células epiteliales altamente proliferativas, frecuentemente acompañadas de inflamación, que ha sido postulada como lesión precursora de PIN y cáncer de próstata. Las alteraciones moleculares encontradas en la AIP apoyan el origen de ésta en una situación de estrés oxidativo, posiblemente originado en las células inflamatorias circundantes. Este hecho hace que algunas células epiteliales expresen genes de defensa contra el daño oxidativo del genoma, mientras que aquellas fallan en dicha expresión se tornan más vulnerables y

propensas a la transformación cancerígena. Además, se ha demostrado una asociación topográfica y una transición morfológica de la AIP con la PIN y el cáncer de próstata, además de alteraciones genéticas similares (Benedetti-Padrón I, 2015).

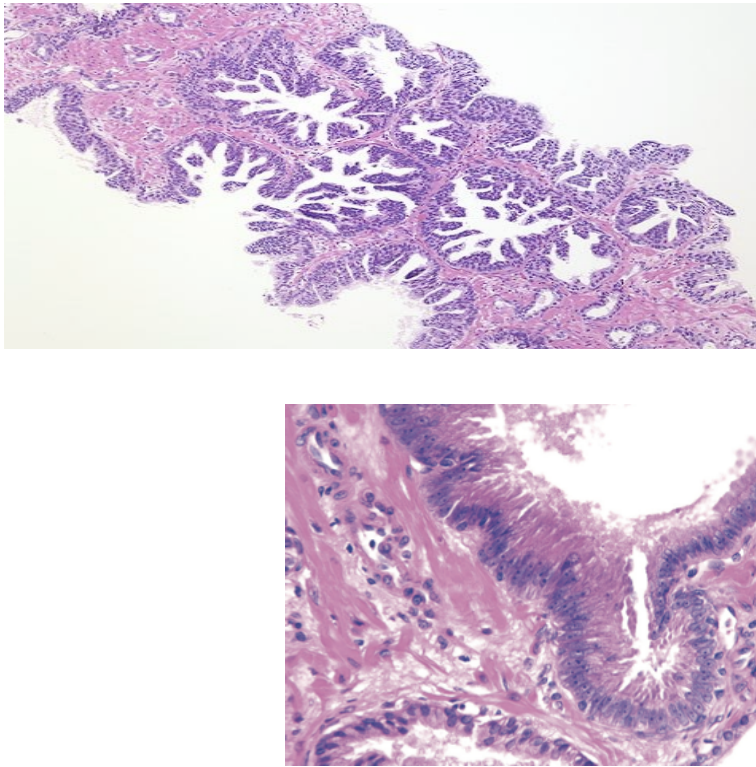


Fig. 3. PIN Alto Grado

3. 2. HIPERPLASIA ADENOMATOSA ATÍPICA (HAA)

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

Esta lesión se encuentra entre un 2-20% de RTUs y en menos del 1% de

biopsias con aguja (Gaudin y cols, 1995). Microscópicamente se caracteriza por una proliferación bien delimitada, aunque no nodular, de glándulas pequeñas semejantes a un carcinoma con patrón 1-2 de Gleason, y que parecen “surgir” de otras glándulas de mayor diámetro con similares características citológicas y más obviamente benignas. La luz glandular suele estar vacía o con cuerpos amiláceos. Más raramente (24%) contiene cristaloides y excepcionalmente (3%) mucinas. Las células basales están presentes, aunque de forma discontinua y difícilmente identificables con H&E. Las células secretoras suelen tener citoplasma claro y núcleo de morfología normal o muy discretamente atípico, sin nucléolos prominentes (<1 micra).

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

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

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

4 . CARCINOMA DE PRÓSTATA

4. 1. CLASIFICACIÓN DE TIPOS HISTOLÓGICOS (OMS, 2016)

WHO classification of tumours of the prostate

Epithelial tumours		Acute myeloid leukaemia	9861/3
<i>Glandular neoplasms</i>		B lymphoblastic leukaemia/lymphoma	9811/3
Acinar adenocarcinoma	8140/3		
Atrophic		Miscellaneous tumours	
Pseudohyperplastic		Cystadenoma	8440/0
Microcystic		Nephroblastoma	8960/3
Foamy gland		Rhabdoid tumour	8963/3
Mucinous (colloid)	8480/3	Germ cell tumours	
Signet ring-like cell	8490/3	Clear cell adenocarcinoma	8310/3
Pleomorphic giant cell		Melanoma	8720/3
Sarcomatoid	8572/3	Paranglioma	8693/1
Prostatic intraepithelial neoplasia, high-grade	8148/2	Neuroblastoma	9500/3
Intraductal carcinoma	8500/2		
Ductal adenocarcinoma	8500/3	Metastatic tumours	
Cribriform	8201/3		
Papillary	8260/3	<i>Tumours of the seminal vesicles</i>	
Solid	8230/3		
Urothelial carcinoma	8120/3	Epithelial tumours	
Squamous neoplasms		Adenocarcinoma	8140/3
Adenosquamous carcinoma	8560/3	Squamous cell carcinoma	8070/3
Squamous cell carcinoma	8070/3		
Basal cell carcinoma	8147/3	Mixed epithelial and stromal tumours	
		Cystadenoma	8440/0
Neuroendocrine tumours			
Adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation	8574/3	Mesenchymal tumours	
Well-differentiated neuroendocrine tumour	8240/3	Leiomyoma	8890/0
Small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3	Schwannoma	9560/0
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Mammary-type myofibroblastoma	8825/0
		Gastrointestinal stromal tumour, NOS	8936/1
Mesenchymal tumours		Leiomyosarcoma	8890/3
Stromal tumour of uncertain malignant potential	8935/1	Angiosarcoma	9120/3
Stromal sarcoma	8935/3	Liposarcoma	8850/3
Leiomyosarcoma	8890/3	Solitary fibrous tumour	8815/1
Rhabdomyosarcoma	8900/3	Haemangiopericytoma	9150/1
Leiomyoma	8890/0		
Angiosarcoma	9120/3	Miscellaneous tumours	
Synovial sarcoma	9040/3	Choriocarcinoma	9100/3
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1	Seminoma	9061/3
Osteosarcoma	9180/3	Well-differentiated neuroendocrine tumour / carcinoid tumour	8240/3
Undifferentiated pleomorphic sarcoma	8802/3	Lymphomas	
Solitary fibrous tumour	8815/1	Ewing sarcoma	9364/3
Solitary fibrous tumour, malignant	8815/3		
Haemangioma	9120/0	Metastatic tumours	
Granular cell tumour	9580/0		
Haematolymphoid tumours			
Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3		
Chronic lymphocytic leukaemia / small lymphocytic lymphoma	9823/3		
Follicular lymphoma	9690/3		
Mantle cell lymphoma	9673/3		

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (917A). Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification (756A), taking into account changes in our understanding of these lesions.

4. 2. HISTOPATOLOGÍA DEL ADENOCARCINOMA ACINAR

La histopatología del adenocarcinoma de próstata abarca un amplio abanico en lo referente a la diferenciación glandular, pudiendo esta variar desde la buena diferenciación glandular hasta la presencia de patrones

glandulares totalmente indiferenciados. Un cambio común en todos los tipos de cánceres de próstata es la presencia de un único tipo celular, con ausencia de capa de células basales.

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

Junto a la pérdida de la diferenciación glandular, la formación de estructuras cribiformes y la aparición de fusión glandular son procesos distintivos entre la patología benigna y maligna a nivel prostático.

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

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

Dentro de los cambios intraluminales, el más comúnmente observado, sobre todo en los cánceres de bajo grado en comparación con los de alto

grado, es la aparición de cristaloides prostáticos, apareciendo éstos como estructuras densas, eosinofílicas, las cuales simulan diversas formas geométricas. Estas estructuras no son diagnósticas de adenocarcinoma dado que también pueden aparecer en glándulas benignas. También pueden ser visualizadas secreciones mucinosas intraluminales, especialmente en cánceres de bajo grado, mediante hematoxilina-eosina (Epstein y cols, 1995). Los cuerpos amiláceos, los cuales aparecen como estructuras ovales, redondeadas, bien circunscritas y en forma de anillos laminares, son observados frecuentemente en glándulas benignas y solo de modo excepcional en adenocarcinomas (Ro y cols, 1986).

4. 3. VARIANTES HISTOLÓGICAS

Las siguientes variantes histológicas, de aparecer, lo hacen con gran frecuencia asociadas al adenocarcinoma acinar convencional pero dado que, en las biopsias el material del que disponemos es escaso, podemos verlas en ausencia del mismo.

VARIANTE ATRÓFICA

La mayoría de los cánceres de próstata tienen abundante citoplasma. Existe una variante poco común, con escaso citoplasma, la cual se asemeja a la atrofia glandular benigna (Egan y cols, 1997). El diagnóstico de carcinoma en estos casos puede estar basado en varias características. En primer lugar, el cáncer de próstata atrófico puede demostrar un verdadero proceso infiltrativo, con pequeñas glándulas atróficas situadas entre las glándulas benignas de mayor tamaño. Por el contrario, la atrofia benigna tiene una configuración lobular. Un hallazgo característico en algunos casos benignos de atrofia es la presencia de una glándula atrófica central dilatada rodeada por pequeñas glándulas agrupadas, lo cual se ha denominado "atrofia post-hiperplasia (PAH)" (Amin y cols., 1999). A pesar de que las glándulas de la atrofia benigna pueden parecer infiltrativas en la biopsia con aguja, no son realmente infiltrantes, no se ven infiltrando entre las grandes glándulas benignas como glándulas atróficas individuales. Mientras que algunas formas de atrofia se asocian a fibrosis, en el cáncer de próstata atrófico no existe una respuesta desmoplásica del estroma. Dicha variante puede ser igualmente

diferenciada de la atrofia benigna por la presencia de una marcada atipia citológica. La atrofia puede mostrar núcleos grandes y nucléolos prominentes, aunque no llegan a representar el gran nucléolo eosinófilo que se observa en algunos tipos de cáncer de próstata de variante atrófica.

VARIANTE PSEUDOHIPERPLÁSICA

Esta variante se asemeja a las glándulas benignas de la próstata en tanto que dichas glándulas neoplásicas son grandes, con ramificaciones y repliegues papilares (Levi y Epstein, 2000). El reconocimiento de cáncer en esta variante se basa en el patrón arquitectural compuesto por numerosas glándulas compactadas, y las características nucleares, más típicas de carcinoma que de glándula normal.

Resulta útil verificar dicha variante mediante el uso de inmunohistoquímica, comprobándose la ausencia de células basales. A pesar de su apariencia benigna, dicha variante puede estar asociada con cáncer de grado intermedio, pudiendo exhibir un comportamiento agresivo.

VARIANTE MICROQUÍSTICA

El carcinoma microquístico es una variante aparentemente benigna del adenocarcinoma acinar de la próstata. El cambio quístico en las glándulas del adenocarcinoma prostático es inusual y puede confundirse con el cambio quístico en las glándulas benignas, que es común. Estas glándulas microquísticas malignas dilatadas son, en promedio, 10 veces más grandes que el adenocarcinoma de glándula pequeña típico de la próstata. La alfa-metilacil-CoA racemasa (AMACR) se expresa en casi todos los casos y las glándulas carecen uniformemente de células basales en inmunohistoquímica usando anticuerpos p63 y 34bE12. El grado de Gleason es el patrón 3.

VARIANTE ESPUMOSA

Esta es una variante de adenocarcinoma acinar de próstata que se caracteriza por tener abundante citoplasma de aspecto espumoso con una muy

baja relación núcleo: citoplasma. Aunque el citoplasma tiene un aspecto xantomatoso, no contiene lípidos, apareciendo en su lugar vacuolas vacías (Tran y cols, 2001). Diversas características citológicas típicas del adenocarcinoma, como el agrandamiento nuclear o la presencia de nucléolos prominentes, en esta variante con frecuencia están ausentes, lo que provoca que en ocasiones esta lesión sea difícil de reconocer como carcinoma, sobre todo en material de biopsia. Característicamente, los núcleos del carcinoma de células espumosas son pequeños y densamente hipercromáticos, más redondos que los de las células secretoras benigna de la próstata. Además de por la naturaleza única de su citoplasma, se reconoce como carcinoma por su patrón arquitectónico con glándulas hacinadas y / o infiltrantes que con frecuencia presentan secreciones densas acelulares eosinofílicas (Zhao y Epstein, 2009). En la mayoría de los casos, las glándulas espumosas se observan en asociación con adenocarcinoma acinar de próstata convencional. En casi todos estos casos, a pesar de la citología de aspecto benigno del cáncer de glándulas espumosas, el componente de adenocarcinoma común no es de grado bajo. En consecuencia, al carcinoma de variante espumosa parece mejor clasificarlo como carcinoma de grado intermedio.

VARIANTE COLOIDE Y EN “ANILLO DE SELLO”

Utilizando criterios desarrollados para los carcinomas mucinosos o coloides de otros órganos, el diagnóstico de adenocarcinoma mucinoso de próstata debe realizarse cuando al menos el 25% del tumor resecado contiene lagos de mucina extracelular. Cuando obtenemos en la biopsia carcinoma con abundante mucina extracelular. Éste debe ser diagnosticado como carcinoma mucinoso, en lugar de carcinoma coloide.

El adenocarcinoma mucinoso (coloide) de la glándula prostática representa una de las variantes morfológicas menos frecuente (Epstein y Lieberman, 1985). En dichas áreas mucinosas tiende a predominar un patrón cribiforme. A diferencia del adenocarcinoma vesical, el adenocarcinoma mucinoso prostático rara vez contiene células en anillo de sello positivas. Algunas células del carcinomas de próstata tienen un aspecto en anillo de sello, sin embargo, las vacuolas no contienen mucina intracitoplasmática. Estas

células vacuoladas pueden estar presente en las células invasivas por separado, en las glándulas solo, y en capas de células. Sólo unos pocos casos de cáncer de próstata han sido informados con la presencia de células mucinosas en anillo de sello positivas (Uchijima y cols, 1990). Se debe, por tanto excluir otros tumores mucinosos de origen extraprostático, basándonos en la morfología y la inmunohistoquímica, y otros datos de relevancia como la información clínica. Dicha variante está asociada a mal pronóstico, relacionándose con la aparición de altos niveles séricos de PSA y una alta tendencia al desarrollo de metástasis óseas.

VARIANTE CÉLULAS GIGANTES PLEOMORFAS

El adenocarcinoma de células gigantes pleomorfas es una rara variante del adenocarcinoma acinar con células gigantes, extrañas y anaplásicas que recubren núcleos pleomórficos. Menos de 10 casos han sido reportados. Algunos pacientes tienen antecedentes de terapia hormonal o radioterapia de adenocarcinoma acinar habitual antes de que se diagnostique el carcinoma pleomórfico de células gigantes. Esta variante es inusual en el grado de atipia nuclear porque incluso los adenocarcinomas acinos usuales de grado más alto suelen presentar núcleos relativamente uniformes. El curso clínico es típicamente muy agresivo.

VARIANTE ONCOCÍTICA

El adenocarcinoma de próstata rara vez aparece compuesto por células grandes con citoplasma granular eosinófilo. En dicha variante las células tumorales poseen núcleos redondos u ovoides hipercromáticos, siendo fuertemente positivas para PSA. Igualmente pueden ser vistas en este tipo de cáncer gran cantidad de mitocondrias mediante exámenes a mayor aumento. La variante oncocítica ha sido relacionada con niveles séricos elevados de PSA, Gleason de alto grado y metástasis a distancia (Ordóñez y cols., 1992).

VARIANTE SARCOMATOIDE

Existe una gran controversia en la literatura sobre la nomenclatura y la

histogénesis de estos tumores. En algunas series, carcinosarcoma y carcinoma sarcomatoide se consideran como entidades separadas basadas en la presencia específica de elementos mesenquimales en el primero. Sin embargo, debido a su similitud en cuanto a características clínico-histopatológicas junto al mal pronóstico al que se asocian, estas dos lesiones pueden ser consideradas como una sola.

El aspecto macroscópico a menudo se asemeja a los sarcomas. Al microscopio, el carcinoma sarcomatoide puede presentar un componente glandular el cual muestra un Gleason variable (Poblet y cols., 2000). El componente sarcomatoide a menudo consiste en una proliferación de células fusiformes sin características específicas. Entre los elementos específicos mesenquimales están el osteosarcoma, condrosarcoma, rhabdomyosarcoma, leiomyosarcoma, liposarcoma, angiosarcoma o varios tipos de diferenciación heteróloga. Dicha variante debe diferenciarse de los raros carcinoma con áreas de metaplasia de hueso o cartílago en la estroma, que muestran de aspecto benigno. Mediante técnicas inmunohistoquímicas, los elementos epiteliales reaccionan con anticuerpos contra el PSA y / o pancitoqueratinas, mientras que las células fusiformes reaccionan con los marcadores de tumores de tejidos blandos y de forma variable expresan citoqueratinas. Los niveles séricos de PSA aparecen dentro de los límites de la normalidad en la mayoría de los casos. Son frecuentes la afectación ganglionar y las metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. La supervivencia a 5 años es inferior al 40% (Dundore y cols., 1995).

4.4. ETIOLOGÍA

4.4.1. Factores de riesgo

Los factores que determinan el riesgo de desarrollar cáncer de próstata (CaP) clínico no son bien conocidos, aunque algunos han sido identificados. Hay tres factores de riesgo bien establecidos:

- *Edad avanzada*
- *Herencia*
- *Área geográfica / Étnia*

- Edad avanzada: existe una correlación clara entre el aumento de la edad del individuo y el riesgo de padecer cáncer de próstata. Es poco común que afecte a los hombres menores de 40 años, pero la probabilidad de padecerlo aumenta rápidamente después de los 50 años. Alrededor de 6 de 10 casos de cáncer de próstata se detectan en hombres mayores de 65 años. En EEUU la mortalidad debida a esta patología a partir de los 85 años es de 629 / 100.000 individuos por año, cifra significativamente superior a la correspondiente al cáncer de pulmón, que es el segundo tipo de cáncer más común y cuya mortalidad es de 435 / 100.000 individuos por año. Otro hecho es que el CaP latente, no detectado clínicamente, es una lesión muy frecuente (CIS cáncer information service, NCI). Los estudios realizados en necropsias han demostrado que existe una desproporción entre la incidencia histológica y clínica del CaP. Existe un porcentaje de varones, aparentemente sanos, portadores de CP pero en los cuales la causa de muerte ha sido otra. El carcinoma latente generalmente se identifica en estudios post-mortem o a partir de próstatas extraídas quirúrgicamente cuando aparentaban una enfermedad benigna o bien sospechados por una elevación sérica de PSA y demostrados a través de la biopsia ecodirigida. Por definición, el CaP latente es pequeño, visualmente bien diferenciado y clínicamente asintomático. El carcinoma latente puede encontrarse en un 30% de individuos de 50 años de edad y en un 80% de los individuos de 80 años de edad, tras haberles realizado estudios post-mortem (Schroder, 1995).
- Herencia: Si un familiar de primer grado tiene CaP, el riesgo de padecerlo es al menos el doble. Si se afectan dos o más familiares de primer grado, el riesgo aumenta 5-11 veces (Jansson y cols., 2012). Una pequeña subpoblación de hombres con CaP (alrededor del 9%) tienen un verdadero CaP hereditario. Este se define como tres o más familiares afectados, o por lo menos dos que hayan desarrollado la enfermedad de aparición temprana, es decir, antes de los 55 años. Los pacientes con CaP hereditario por lo general tienen un inicio de seis a siete años antes que los casos espontáneos, pero no difieren del resto en otras

características (Hemminki, 2012).

- Área geográfica / Etnia: La frecuencia de los cánceres detectados incidentalmente y la autopsia es más o menos la misma en diferentes partes del mundo (Lawrentschuk y cols., 2010). Este hallazgo está en agudo contraste con la incidencia de CaP clínico, que difiere ampliamente entre diferentes áreas geográficas, siendo alta en los EE.UU. y el norte de Europa y baja en el sudeste asiático. Sin embargo, si los hombres japoneses se mueven desde Japón a Hawaii, el riesgo de CaP aumenta. Si se mueven a California su riesgo aumenta aún más, próxima a la de los hombres estadounidenses (Breslow y cols., 1977). Estos hallazgos indican que los factores exógenos afectan el riesgo de progresión del llamado CaP latente hasta CaP clínico. Factores tales como los alimentos consumidos, el patrón de comportamiento sexual, consumo de alcohol, la exposición a la radiación ultravioleta, la inflamación crónica y la exposición ocupacional han sido discutidos como etiológicamente importantes (Leitzmann y cols., 2012). El CaP podría ser un candidato ideal para las medidas preventivas exógenas, como la prevención dietética y farmacológica, debido sus características de alta prevalencia, periodo largo de latencia, dependencia endocrina, disponibilidad de marcadores séricos (PSA) y existencia de lesiones histológicas precursoras (PIN). Sin embargo, actualmente no hay evidencia para sugerir que las intervenciones dietéticas reducirían el riesgo de CaP. El resultado de la utilización del selenio y la vitamina E para la prevención del cáncer de próstata (estudio SELECT) fue negativo, y por lo tanto no se recomiendan para dicha prevención (Lippman y cols., 2009). Del mismo modo, un meta-análisis de ocho ensayos controlados aleatorios que comparan el licopeno con placebo no identificó una disminución significativa en la incidencia de CaP (Illic y cols., 2012). El síndrome metabólico ha mostrado una asociación débil y no significativa con el riesgo de CaP, pero las asociaciones varían con el área geográfica. Entre los componentes individuales del síndrome metabólico (índice de masa corporal, disglucemia o dislipidemia,

triglicéridos altos, colesterol HDL bajo), sólo la hipertensión y la circunferencia de cintura > 102 cm se asociaron con un riesgo significativamente mayor de CaP, incrementándolo en un 15% ($p = 0,035$) y 56% ($p = 0,007$), respectivamente (Esposito y cols., 2013). Actualmente, no hay datos que sugieran que una intervención médica permitiría reducir eficazmente la progresión del CaP. En lo que a factores étnicos se refiere, se conoce que la población afro-americana, entre los 40 y 60 años, presenta una tasa de mortalidad 3 veces superior a la presentada por la población caucásica. El índice de mortalidad más bajo se ha observado en la población asiática (Powell y cols.,2014).

4.4.2. Patogénesis molecular

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

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

La progresión de un fenotipo celular normal a uno maligno se asocia con un aumento de la inestabilidad genética a partir del cual se aceleraría la proliferación celular. Estas alteraciones primarias ocurrirían en los genes

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

El interés despertado por la genética en el desarrollo del cáncer de próstata ha supuesto la aparición de una gran cantidad de trabajos que demuestran que, muy posiblemente, la clave del diagnóstico y tratamientos futuros se encuentran en esta área.

Aunque el cáncer de próstata no es un tumor sindrómico, es posible que tenga un componente claramente hereditario: existen genes con una alta penetración (con mutaciones raras) y polimorfismos con baja penetración. Algunas mutaciones genéticas pueden ser transmitidas de una generación a otra, encontrándose en todas las células somáticas, son las mutaciones

hereditarias. Los cambios genéticos hereditarios causan aproximadamente de 5% a 10% de los cánceres de próstata. Varios genes mutados heredados han sido vinculados al cáncer de próstata, incluyendo:

- RNASEL (anteriormente HPC1): la función normal de este gen supresor de tumores consiste en inducir a las células hacia la apoptosis cuando presentan alguna mutación. Gen ubicado en la región cromosómica denominada HPC1 (Heredable prostate cancer Locus 1 chromosome 1), en el locus 1q 24-25. Dicho gen codifica para una endoribonucleasa (Ribonucleasa L) que se expresa constitutivamente en el tejido prostático, entre otros órganos, la cual degrada el RNA viral y celular e interviene en la apoptosis. Actúa como mediador de la actividad proapoptótica y de respuesta antiviral del sistema inducible por Interferón 2-5A. Debido a su participación en la regulación del ciclo celular, se ha sugerido como un posible candidato gen supresor de tumores (Wang y cols., 2002). Se mantiene la hipótesis de que la variante G1385A que conlleva una sustitución Arg462Gln (R462Q) ha sido frecuentemente asociada con el incremento del riesgo de desarrollo del cáncer de próstata. Se ha demostrado que la presencia de esta variante polimórfica se asocia con reducción de la actividad de la proteína Rnasa L para inducir apoptosis en respuesta de la activación de la vía 2-5A. De allí que se mantenga que este polimorfismo u otras variantes alélicas en el gen RNASEL puedan provocar una actividad funcional disminuida y brindar una adaptación positiva a las células tumorales que les permita escapar de la vía apoptótica y por ende facilitar el desarrollo del proceso tumoral.
- MSR1 (macrophage scavenger receptor 1): localizado en el locus 8p22-23, codifica para un receptor de membrana de los macrófagos con la capacidad de unirse a diferentes ligandos como lipoproteínas peroxidadas, lipopolisacáridos bacterianos y células apoptóticas, entre otros. La expresión de este gen es exclusivamente de los macrófagos, específicamente los que se encuentran en zonas de inflamación (Nelson

y cols., 2004). Ratones knockout para este gen tienen una mayor susceptibilidad a desarrollar infecciones por listeria monocytogenes, staphilococcus aureus y E. Coli; cuando estas infecciones se prolongan en tiempo e intensidad, favorecen la presencia de estrés oxidativo dando el paso hacia las mutaciones en el ADN. La mutación en este gen ha demostrado una estrecha relación con el desarrollo de cáncer de próstata, especialmente en afroamericanos y europeos (Xu J y cols., 2002). Se considera por lo tanto que alteraciones en el MSR1 y el RNASEL son cambios que confieren una alteración a nivel del sistema inmune innato predisponiendo al paciente a infecciones y respuestas inflamatorias exageradas dadas por una respuesta de defensa insuficiente. Estudios en animales han demostrado que las mutaciones en estos dos genes predisponen a la infección de agentes bacterianos y otros tipos de agentes infecciosos. De igual forma estos estudios dirigidos a largo plazo se relacionan también con una predisposición a desarrollar cáncer de próstata.

- BRCA1 y BRCA2: estos genes supresores de tumores normalmente ayudan a reparar errores en el ADN de la célula (o provocan la apoptosis si no es posible la reparación). Las mutaciones hereditarias en estos genes causan más comúnmente cáncer de mama y de ovario en las mujeres. Sin embargo, los cambios en estos genes (especialmente *BRCA2*) también son responsables de un pequeño número de cánceres de próstata (Castro y Eeles, 2012).

- Genes de reparación MSH2 y MLH1: Los hombres con mutaciones hereditarias en estos genes presentan el llamado *síndrome de Lynch* (también conocido como *cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, HNPCC*) y tienen un mayor riesgo de padecer cáncer colorrectal, de próstata y otros tipos de cáncer.

- HOXB13: gen importante en el desarrollo de la glándula prostática. Las mutaciones del mismo han sido vinculadas al cáncer de próstata diagnosticado a edades tempranas que tiende a darse en algunas

familias. No obstante, se trata de una mutación poco común.

- PTEN: gen supresor tumoral localizado en el cromosoma 10q23, el cual puede desempeñar un papel tanto en la iniciación como en la progresión del cáncer de próstata (De Marzo y cols., 2004). Inactiva los segundos mensajeros (incluido Akt), que son fosforilados en respuesta a factores de crecimiento, como IGF-1. La pérdida de PTEN lleva a un aumento de la fosforilación de Akt, disminución de la apoptosis y aumento de la proliferación celular. La pérdida de función de PTEN se observa en la neoplasia intraepitelial prostática y se asocia con un Gleason elevado y un estadio avanzado (Rubin y cols., 2000).
- TP53: dicho gen se encuentra en el Cromosoma 17 (17p13), codifica para la proteína p53. Considerado inicialmente como un oncogén, se encuentra mutado en un 50% de los carcinomas de colon, pulmón, mama, cerebro y riñón. La función de p53 es detener el ciclo celular en la fase G1 o programar la muerte celular en respuesta a estímulos como son el estrés celular, daño del DNA, hipoxia, choque térmico, cambio de pH, etc.. (Prives y Hall., 1999). Desde el punto de vista bioquímico, p53 se comporta como un factor de transcripción que controla la expresión de otros genes, entre los que destacan la proteína pro-apoptótica Bax, el inhibidor de CDKs, p21, CDKN1A y la ubiquitina ligasa MDM-2 la cual inhibe a su vez a p53 a modo de feed back negativo. A diferencia de otros muchos genes supresores de tumor, la proteína p53 mutada es más estable y se acumula llegando a alcanzar niveles bastante elevados, detectables fácilmente por técnicas de inmunohistoquímica. Por ello los tumores positivos para p53 normalmente expresan un p53 mutado. La mayoría de los tumores de próstata positivos corresponden a tumores recurrentes o metástasis hormonodependientes. Este hecho sugiere una implicación de p53 en la progresión tumoral en etapas avanzadas. De hecho, se ha sugerido que las células portadoras de p53 mutada son seleccionadas clonalmente durante el proceso de metástasis del cáncer de próstata (Navone y cols., 1999). Las mutaciones del p53 son comunes, particularmente en la enfermedad

avanzada (Meyers y cols, 1998). La acumulación aberrante de esta proteína representa un factor pronóstico negativo para la supervivencia libre de enfermedad (Leibovich y cols, 2000. Quinn y cols, 2000). Por otra parte los pacientes con bajos niveles de p53 presentan una mayor posibilidad de peor pronóstico (Quinn y cols, 2000) , asociándose este hallazgo a menor supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB), mayor riesgo de progresión clínica o de aparición de metástasis, resistencia a la radioterapia o menor supervivencia global.

- BCL2: Oncogén situado en el Cromosoma 18 (18q21.3). La familia de proteínas Bcl-2 juega un papel fundamental en el control apoptótico. Los miembros de esta familia pueden agruparse como inductores (bcl-xS, bax, bad y bak) e inhibidores (bcl-2, bcl-xL) de apoptosis. El equilibrio en la expresión de ambos tipos es fundamental para garantizar la viabilidad celular. A diferencia de la próstata normal, las células de cáncer de próstata presentan una elevada expresión endógena de bcl-2 relacionada también con la presencia de la proteína p53 mutada. Los cánceres de próstata de alto grado y estadio expresan esta proteína antiapoptótica con mayor frecuencia e intensidad que los de bajo grado, y su expresión tiene una significación pronóstica en el adenocarcinoma de próstata localizado y podría contribuir a la progresión y a la aparición de adenocarcinoma hormonorresistente

Otras mutaciones genéticas hereditarias pueden ser responsables de algunos tipos de cáncer de próstata hereditarios, y existen varias líneas de investigación abiertas para identificar dichos genes.

A nivel cromosómico las anomalías más frecuentemente reportadas son: ganancias 7p, 7q, 8q y Xq; pérdidas 8p, 10q, 13q y 16q. En las Figuras 4 y 5 podemos ver las principales alteraciones moleculares producidas en la patogénesis del cáncer de próstata, pudiéndose observar una secuencia escalonada de afectación de una amplia variedad de genes implicados en el desarrollo y proliferación celular, reparación del DNA, la supresión tumoral, oncogenes, etc.

En síntesis, en el momento del diagnóstico, las células del cáncer de próstata pueden presentar mutaciones somáticas, deleciones genéticas, amplificaciones, fusiones cromosómicas, y cambios en la metilación de ADN. Dichas alteraciones posiblemente se acumulan a lo largo de varias décadas previas al momento del diagnóstico (Nelson y cols., 2003; Heinlein y cols., 2004; Pienta y cols., 2006;).

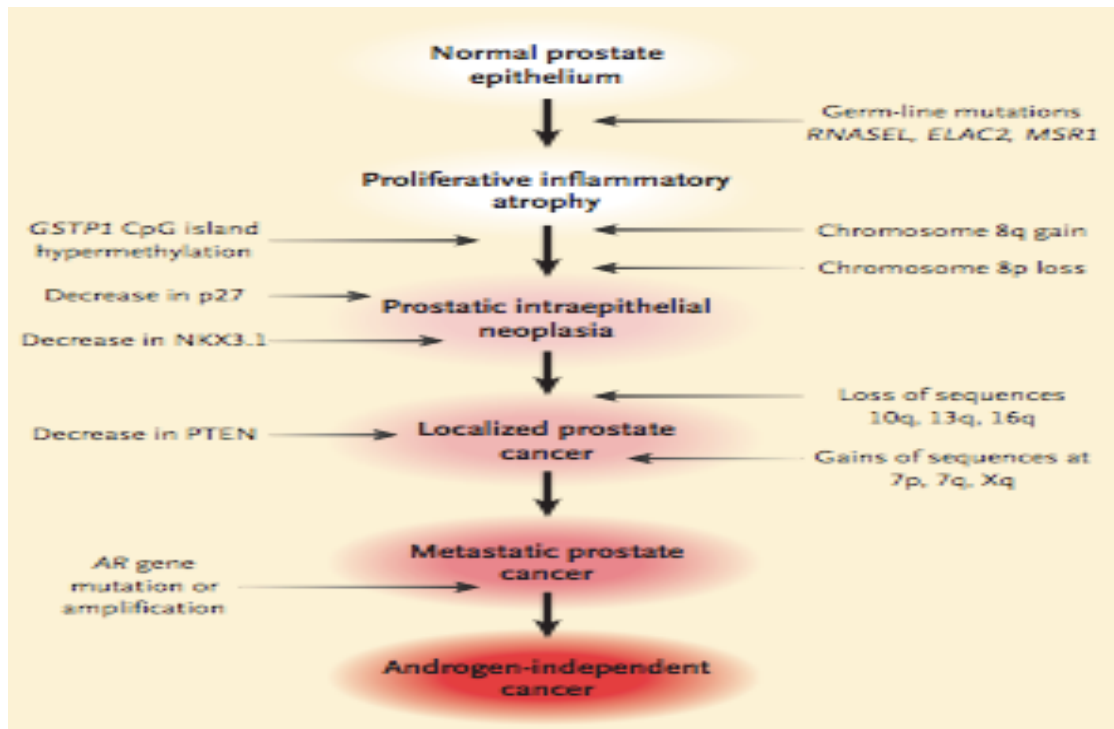


Fig. 4. Representación esquemática de la iniciación y progresión del cáncer de próstata

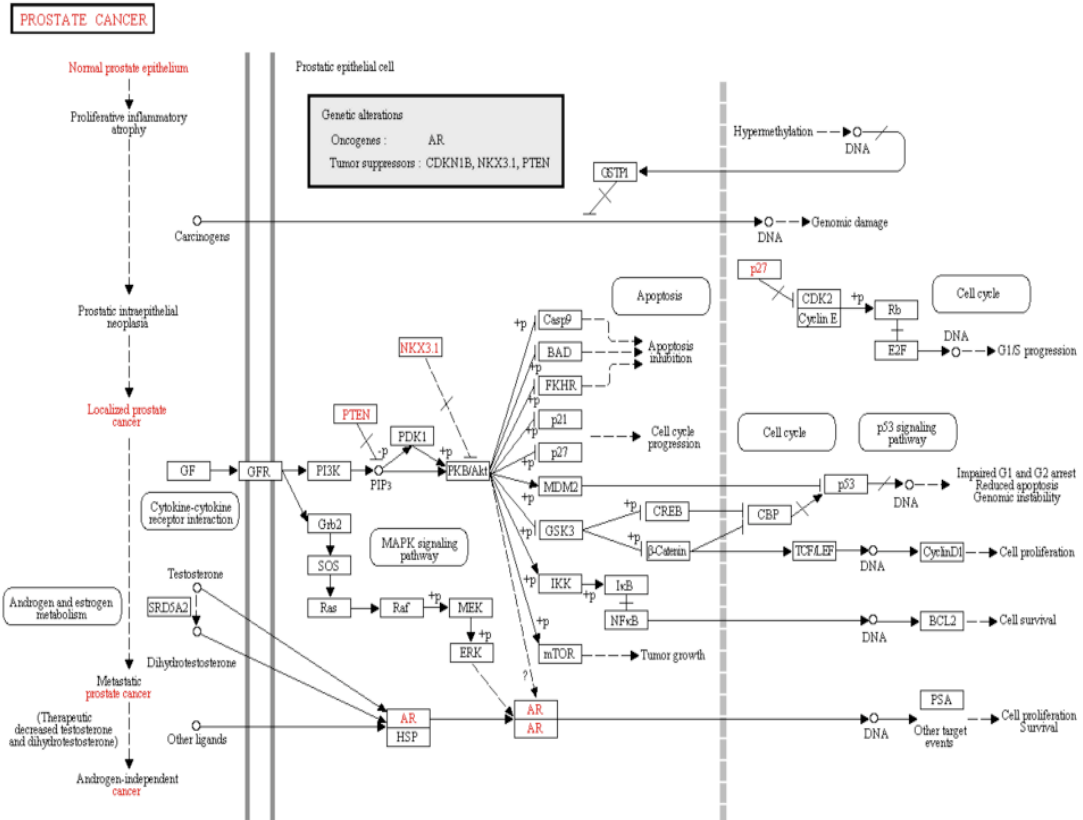


Fig. 5. Principales mecanismos moleculares implicados en el cáncer de próstata

5. DIAGNÓSTICO

La sospecha de cáncer de próstata generalmente se establece a partir de un tacto rectal (TR) y / o los niveles de antígeno específico prostático (PSA). El diagnóstico definitivo depende de la verificación histopatológica de adenocarcinoma de próstata en biopsia, en tejido de resección transuretral de próstata (RTU-P) o en pieza de adenomectomía. Hasta la década de los 90, el cáncer de próstata fue frecuentemente diagnosticado como resultado de metástasis sintomáticas o bien ante un tacto rectal sospechoso en aquellos pacientes con complicaciones urinarias obstructivas. La llegada de la determinación sanguínea del PSA, desarrollado por Kurlyama y cols. en la década de los 80, revolucionó el diagnóstico del cáncer de próstata.

5.1. ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECIFICO Y SCREENING BASADO EN EL MISMO

- El Antígeno Prostático Específico (PSA), también llamado calicreína III, seminina, semenogelasa, γ -seminoprotein y antígeno P30, es una glicoproteína de 34 kD producida casi exclusivamente por la glándula prostática. El PSA es producido con el fin de licuar el semen eyaculado y permitir un medio para que los espermatozoides se movilizan libremente. También se cree que es útil para disolver la capa mucosa cervical, permitiendo la entrada a los espermatozoides. Bioquímicamente, el PSA es una enzima serín-proteasa, el gen de la cual está localizado en el cromosoma 19 (19q13). Existen tres formas de PSA circulante: PSA libre, PSA unido covalentemente a la alfa-1 antitripsina (PSA-ACT) y PSA combinado con la alfa-2 macroglobulina (PSA-MG). El PSA total es la suma de estos tres valores (Higashihara y cols, 1996). El PSA es órgano-específico pero no cáncer-específico, por lo tanto, puede estar elevado en la hipertrofia benigna prostática (HBP), prostatitis y otras condiciones no malignas. Los niveles elevados de PSA en hombres con cáncer de próstata son debidos a la producción de PSA en el interior del tejido canceroso produciéndose una disrupción entre las barreras del lumen glandular y los capilares, liberándose el PSA al suero. Diferentes estudios han estimado que las elevaciones de PSA pueden preceder a la enfermedad clínica en 5 a 10 años (Ghann y cols., 1995). Como variable independiente, el PSA es mejor predictor de cáncer que el tacto rectal o el ultrasonido transrectal (Catalona y

cols.,1994).

El uso rutinario del PSA como herramienta de diagnóstico y detección se ha traducido en un aumento sustancial de la incidencia del cáncer de próstata en todo el mundo. Sin embargo, todavía no existe un nivel de evidencia 1 de que el PSA reduzca la mortalidad por CaP (Illic y cols., 2013).

El PSA es un parámetro continuo, niveles más altos indican una mayor probabilidad de CaP, pero no hay que perder de vista que hombres con bajos niveles pueden esconder un CaP (Thompson y cols., 2014). La tabla 1 demuestra el porcentaje de CaP Gleason > 7 con niveles bajos de PSA, esto impide establecer un umbral de PSA para la detección óptima del CaP no palpable pero clínicamente significativo CaP. Tradicionalmente, el punto de corte para considerar el nivel de PSA como anormal ha sido 4,0 ng /ml (Wolf y cols., 2010). La sensibilidad de este punto de corte es del 21% para la detección de cualquier tipo de cáncer de próstata y del 51% para la detección de cánceres de alto grado (Gleason \geq 8). Utilizando un punto de corte de 3,0 ng/ml la sensibilidad aumenta a 32% y 68%, respectivamente. La especificidad es del 91% para un punto de corte de 4,0 ng/mL y del 85% para un punto de corte de 3,0 ng/mL. El valor predictivo positivo para un nivel de PSA de 4,0 ng/ml es del 30%, para los niveles de PSA entre 4,0 y 10,0 ng/ml es de entre 25% al 64% (Catalona y cols, 1994).

PSA level (ng/mL)	Risk of PCa (%)	Risk of Gleason \geq 7 PCa (%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

Tabla 1. Riesgo de CaP con PSA < 4 ng/ml (EAU Guidelines Prostate cáncer 2015)

Otras medidas de PSA a tener en cuenta en el diagnóstico de CaP son:

- **Densidad del PSA**, es el nivel de PSA sérico dividido por el volumen prostático determinado por ecografía transrectal. Cuanto mayor sea la densidad de PSA, más probable es que el CaP sea clínicamente significativo.

- Cociente PSA libre / total es ampliamente utilizado para diferenciar HBP de CaP. Estratifica el riesgo de CaP en hombres con PSA total de 4-10 ng / ml y tacto rectal negativo. En el 56% de los hombres con PSA L / T < 0,10 se detectó CaP en la biopsia, en contraposición a sólo el 8% con PSA L / T > 0,25 (Catalona y cols., 1998). Este cociente debe ser utilizado con precaución, ya que puede verse afectado por varios factores preanalíticos y clínicos (por ejemplo, la inestabilidad de PSA libre a 4 ° C y a temperatura ambiente, características de ensayo variables, y HPB concomitante en próstatas de gran tamaño)
- Prostate Health Index (PHI) es una prueba de diagnóstico en sangre recientemente aprobada, combina PSA libre y total y el (-2) isoforma pro PSA (p2PSA), está destinado a reducir el número de biopsias prostáticas innecesarias. Algunos estudios multicéntricos prospectivos han demostrado que la prueba PHI no sólo supera a la detección habitual de PSA libre y PSA total en la detección de CaP, si no que además tiene una predicción mejorada de CaP clínicamente significativo, tanto en los hombres con un PSA entre 4-10 ng / ml como entre 2-10 ng / ml. Podría tener un papel importante en el seguimiento de paciente sometidos a vigilancia activa (Loeb y cols., 2014). No obstante, su impacto clínico está todavía por determinar, dado el ligero beneficio neto demostrado respecto a la toma de decisiones clínicas.
- PCA3 es biomarcador específico de la próstata, un ARNm no codificante que es detectable en los sedimentos de orina obtenidas después de masaje prostático. La prueba en orina para PCA3 (ProgenSA) ya está disponible comercialmente. PCA3 es superior al cociente PSA total y libre en la detección del CaP en hombres con PSA elevado, ya que muestra un aumento significativo en el área bajo la curva del operador para biopsias positivas (Hessels y cols., 2010). PCA3 score aumenta con el volumen de CaP, pero existen datos contradictorios acerca de si se predice de forma independiente la puntuación de Gleason, y su uso para el seguimiento en vigilancia activa no está confirmado (Auprich y cols., 2011). En la actualidad, la principal indicación para el test ProgenSA es determinar si es necesario repetir la biopsia después de primera negativa.

- Screening basado en el PSA: el objetivo final es la reducción de la mortalidad debida a CaP, o al menos, el mantenimiento de la calidad de vida (QoL) expresada como calidad de vida por años de vida ganados (QUALYs o AVAC). Actualmente, el screening de CaP es uno de los temas más controvertidos en la literatura urológica. Existen tres grandes ECA que publicaron los datos sobre el cribado en 2009, a tenor de los mismos surgieron discusiones y debates que tuvieron como resultado muchas posiciones encontradas y documentos acerca de las mismas y las políticas de screening. Algunos autores sostienen que el uso de las recomendaciones actuales de la Asociación Americana de Urología (AUA) respecto al screening pueden conducir a la pérdida de un número considerable de hombres con enfermedad agresiva (Auffenberg y cols. 2014). La AUA sugiere que debería realizarse un tacto rectal y un PSA basal a los 40 años de edad y que debería detenerse a los 75 años de edad, salvo si el paciente tiene una esperanza de vida superior a 10 años (Greene y cols., 2009).

El impacto potencial de este tema requeriría el más alto nivel de evidencia producida a través de una búsqueda bibliográfica sistemática de todos los ensayos publicados o cohortes resumidos en un metaanálisis estructurado. Los análisis de subgrupos de las cohortes que forman parte de los ensayos grandes, o las proyecciones matemáticas, no pueden proporcionar la calidad de la evidencia necesaria para abordar adecuadamente esta cuestión clínica.

Los principales hallazgos y el resumen en cuanto a la literatura publicada en este tema se sintetizan en la Revisión Cochrane publicada en 2013. En este documento y procedentes de varios ECAs, se confirman determinadas cuestiones como:

- El cribado está asociado con un incremento del diagnóstico de CaP, con más enfermedad localizada y menor proporción de CaP avanzado.
- Tras randomizar en los diferentes ECAs, aprox. 350.000 pacientes, no se observó beneficio con el cribado respecto a la supervivencia CaP específica ni con respecto a la supervivencia global.
- El cribado se asocia en mayor o menor medida a sobrediagnóstico y sobretratamiento.

El impacto sobre la calidad de vida global de los pacientes aún no está claro. En la literatura los resultados encontrados son contradictorios. En el análisis de algunos subgrupos, como el del subgrupo finlandés del estudio randomizado europeo de screening para el cáncer de próstata (ERSPC), el impacto sobre la calidad de vida fue mínimo y transitorio (Vasarainen y cols., 2013), sin embargo en otros, como el global del ERSPC, el beneficio del cribado con PSA se vio disminuido por la pérdida de años de vida ajustados por calidad (AVAC), debido a los efectos a largo plazo postdiagnóstico (Heijnsdijk y cols., 2012).

Desde 2013, los datos del ERSPC han sido actualizados a 13 años de seguimiento. El mensaje clave es que con un seguimiento prolongado, la reducción de la mortalidad se mantiene sin cambios, sin embargo, el número necesario a cribar y a tratar está disminuyendo, y ahora está por debajo del número necesario a cribar observado en los ensayos de cáncer de mama (Independent UK Panel on Breast Cancer Screening, 2012).

Desde el punto de vista de la salud pública, no está indicado el cribado masivo de CaP. Sin embargo, el diagnóstico precoz de forma individual es posible en función de tacto rectal y de las cifras basales de PSA. El cribado de pacientes individuales requiere el consentimiento informado del paciente después de una discusión a fondo con su médico sobre los pros y los contras del procedimiento completo, teniendo en cuenta los factores de riesgo del paciente, la edad y la esperanza de vida. El intervalo para el seguimiento depende de la edad y el nivel basal de PSA.

Las recomendaciones concretas por parte del Asociación Europea de Urología (EAU) son:

- Una estrategia adaptada al riesgo individualizado para la detección temprana podría ser ofrecida a un hombre bien informado, con un buen estado funcional y por lo menos 10-15 años de esperanza de vida.
- Una determinación temprana de PSA se debe de ofrecer a los subgrupos de pacientes con mayor riesgo: > 50 años, > 45 años con historia familiar de CaP, afroamericanos, PSA > 1 ng/ml a los 40 años, PSA > 2 ng/ml a los 60 años.

- Una estrategia adaptada al riesgo podría ser considerada (en función del nivel inicial PSA), esta podría ser determinación de PSA cada 2 años para los inicialmente considerados de riesgo, o posponerla hasta 8 años en los que no se catalogan de riesgo.
- La edad a la que se debe suspender el diagnóstico precoz del CaP está influenciada por la esperanza de vida y el performance status, aquellos pacientes con esperanza de vida inferior a 15 años probablemente no se beneficien.

5.2. TACTO RECTAL (TR). Sólo en aproximadamente un 18% de los casos el CaP se detecta por medio de esta exploración solamente, independientemente del nivel de PSA (Richie y cols., 1993). La mayoría de los cánceres de próstata se encuentran en la zona periférica y pueden ser detectados por TR cuando el volumen es $> 0,2$ mL. En pacientes con niveles de PSA < 2 ng / ml, un TR sospechoso tiene un valor predictivo positivo de entre el 5-30% (Carvalho y cols., 1999). Un TR anormal se asocia con un mayor riesgo de mayor puntuación de Gleason y es indicación de biopsia (Goselaar y cols., 2008).

5.3. LA ECOGRAFÍA TRANSRECTAL DE PRÓSTATA (ETRP) es la técnica de imagen más utilizada para evaluar el cáncer de próstata. La imagen de un carcinoma de próstata puede ser diversa ya que puede comprender tanto a zonas hipoecoicas como isoecoicas. La probabilidad de que las áreas hipoecoicas contengan cáncer es más del doble que la de las áreas isoecoicas. Sin embargo, la hipoecogenicidad clásica en la zona periférica de la próstata no siempre se ve. La escala de grises de la ETRP no es fiable en la detección de CaP (Lee y cols., 1989). Por lo tanto, no hay evidencia de que las biopsias dirigidas en base la imagen de la ETRP puedan reemplazar a las biopsias sistemáticas. Se están investigando nuevas modalidades ecográficas como la sonoelastografía, la ecografía con contraste o el ultrasonido computarizado (HistoScanning TM), no obstante tampoco existe actualmente suficiente evidencia para su uso rutinario. Así, el principal papel de la ecografía transrectal es asegurar un muestreo biopsico amplio y preciso del tejido prostático en los varones con mayor riesgo de albergar cáncer de próstata sobre la base del tacto rectal y el PSA.

5.4. RESONANCIA MAGNÉTICA MULTIPARAMÉTRICA (*RMNmp*) en correlación con la prostatectomía radical (PR) muestra que, asociando las imágenes ponderadas en T2 con imágenes de difusión, con imágenes con contraste dinámico o H1-espectroscopia, tiene una excelente sensibilidad para los CaP Gleason > 7 (Tabla 2) (Bratan y cols., 2013)

Tabla 2. Tasas de detección de CaP mediante RMNmp por volumen tumoral y Gleason score

Gleason score	Tumour volume (mL)		
	< 0.5	0.5-2	> 2
GS6	21-29%	43-54%	67-75%
GS7	63%	82-88%	97%
GS > 7	80%	93%	100%

5.5. LA BIOPSIA DE PRÓSTATA ECOGUIADA con agujas de 18G constituye el método estándar para obtener material prostático para el análisis histopatológico y así conseguir una confirmación ante la sospecha de cáncer de próstata. Las biopsias sextantes, descritas por Hodge y cols. han sido reemplazadas por el esquema propuesto por Stamey y cols. con el fin de optimizar el porcentaje de detección de cáncer de próstata. Los cilindros de biopsia deben ser tomados bilateralmente desde el vértice a la base y tan posterolaterales como sea posible, muestreando la zona periférica de la glándula donde se localiza más frecuentemente el cáncer de próstata. Se deben obtener cilindros adicionales de las zonas sospechosas detectadas por TR o ETRP.

Para una próstata con vol. 30-40 ml, se deben de obtener más de 8 cilindros. Se recomiendan biopsiar entre 10-12 cilindros (Donovan y cols., 2003), no obstante, se ha comprobado que por encima de los 12 cilindros la biopsia no resulta significativamente más concluyente (Eichler y cols., 2006, Shariat y cols., 2008).

Las complicaciones graves tras la biopsia prostática son infrecuentes. Las infecciones graves después del procedimiento se cuantificaron inicialmente como menos del 1% de los casos, pero han aumentado como consecuencia de la resistencia a los antibióticos. De más a menos frecuentes, las posibles complicaciones son hematospermia (37,4%), hematuria > 24h (14,5%),

rectorragia < 48h (2,2%), prostatitis (1%), fiebre > 38° (0,8%), epididimitis (0,7%), rectorragia > 48h (0,7%), retención urinaria (0,2%) u otras complicaciones que requieran hospitalización (0,3%) (Loeb y cols., 2013).

6. ESTADIFICACIÓN

6.1. SISTEMA TNM: ESTADIFICACIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA

El sistema de estadificación estándar para el cáncer de próstata diagnosticado es el AJCC/UICC (American Joint Committee on Cancer / International Union Against Cancer) (www.cancerstaging.org; www.uicc.org). También llamado sistema TNM (Tumor, Node, Metastasis) fue propuesto y publicado en 1978, actualizado con posterioridad en 2010. Dicha clasificación sólo se aplica a los adenocarcinomas prostáticos y debe existir confirmación histológica de la enfermedad cuando hablamos de estadio patológico.

Estadio clínico

T: Tumor primario

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

T0: *No hay evidencia de tumor primario.*

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

T1a: Tumor incidental que se encuentra como hallazgo histológico en un 5% o menos del tejido prostático resecado en la cirugía.

T1b: Tumor incidental que se encuentra como hallazgo histológico en más del 5 % del tejido prostático resecado en la cirugía.

T1c: Tumor identificado mediante biopsia (a causa de elevación del PSA)

T2: *Tumor limitado a la próstata.*

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

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

lóbulos.

T2c: El tumor abarca ambos lóbulos prostáticos.

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

T3a: Extensión extracapsular (unilateral o bilateral)

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

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

N: Afectación ganglionar

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

N0: *No se demuestran metástasis ganglionares regionales*

N1: *Metástasis en ganglios linfáticos regionales*

Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios de la pelvis menor, es decir, los ganglios iliopélvicos, aquellos localizados por debajo de la bifurcación de las arterias ilíacas primitivas.

La lateralidad no afecta a las categorías N.

M: Afectación metastásica

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

M0: *No hay metástasis a distancia.*

M1: *Hay metástasis a distancia.*

M1a: Afectación de ganglios linfáticos no regionales.

M1b: Afectación de hueso.

M1c: Afectación en otras localizaciones.

Estadio patológico

pT2 *Tumor Organoconfinado.*

pT2a Unilateral, < 50% de un lóbulo.

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

pT2c Afecta ambos lóbulos.

pT3 *Extensión extraprostática.*

pT3a Extensión extraprostática o invasión microscópica de cuello vesical.

pT3b Invasión vesículas seminales.

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

pN *Afectación ganglionar.*

pNX Ganglios regionales no pueden ser evaluados.

pN0 No existe afectación de ganglios regionales.

pN1 Metástasis en ganglio/s regional/es.

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

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

6.2. GRADO HISTOPATOLÓGICO

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

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

Con objeto de considerar los posibles cambios necesarios en el sistema de gradación de Gleason, durante el año 2005, se celebra la Conferencia de Consenso de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) (Epstein JI, 2005). Según estas directrices, la gradación de Gleason se debe efectuar inicialmente a pequeños aumentos (4X,10X) en los que se determina la relación glándula-estroma para la valoración arquitectural y posteriormente utilizar aumentos mayores (25X, 40X) para establecer los detalles citológicos y glandulares y poder distinguir entre patrones 3 y 4 o corroborar los focos de necrosis. Tras ello, en la última década, se han introducido algunas novedades, determinadas por los siguientes hechos:

- 1) El abordaje actual de la biopsia prostática mapea el tejido prostático obteniendo finos y numerosos cilindros.
- 2) La descripción de nuevas variantes morfológicas del adenocarcinoma acinar: glomeruloide, espumoso, pseudohiperplásico, atrófico y que no estaban catalogados dentro de los sistema de gradación iniciales.
- 3) La introducción de la inmunohistoquímica con marcadores de células basales (CKbasal 34bE12, p63) y uso de la Alfa-metilacil-CoA racemasa (AMACR), para marcar las células neoplásicas, permitió filiar pequeñas lesiones, anteriormente catalogadas como Gleason 1+1 o 1+2, como adenosis/HAA, o bien algunos patrones cribiformes de PIN de alto grado, como adenocarcinomas con patrón 4, ante la ausencia de marcadores basales y la positividad para AMACR.
- 4) La construcción del score Gleason quedó establecida como el sumatorio del

patrón más frecuente (primario) y el peor o de mayor puntuación (secundario o terciario si lo hubiera) en la biopsia y los dos predominantes (primario y secundario) en la pieza quirúrgica (Montironi R, 2010).

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

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

apartados.

6.3. CLASIFICACIÓN SEGÚN RIESGO

Existen diferentes clasificaciones de riesgo recogidas en la literatura y propuestas por las diferentes asociaciones científicas (EAU, AUA, NCCN). Cada categoría se asocia a un determinado pronóstico, probabilidad de recidiva bioquímica y progresión de la enfermedad una vez diagnosticado el paciente.

A continuación, en la tabla, se muestra la clasificación propuesta por la Asociación Europea de Urología (EAU Guidelines on Prostate Cancer, 2015).

	Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
Definition	PSA < 10 ng / mL and GS < 7 and cT1-2a	PSA 10-20 ng /mL or GS 7 or cT2b	PSA > 20 ng / mL or GS > 7 or cT2c	any PSA any GS cT3-4 or cN+
	Localised			Locally advanced

6. 4. RECOMENDACIONES ACTUALES DEL CLUB DE PATOLOGÍA UROLÓGICA DE LA SEAP PARA EL ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA (Hierro I, 2015).

6. 4. 1 *Estudio de la biopsia prostática.*

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

Por tanto, la información histopatológica que ofrezca la biopsia va a ser utilizada por el urólogo para establecer, no sólo el diagnóstico de confirmación ante el paciente, sino una actitud terapéutica de mayor o menor agresividad.

Por ello, es de vital importancia que la misma contenga una serie de elementos esenciales, recogidos en la siguiente tabla (Fine y cols., 2012; Van der Kwast y cols., 2013).

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

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

La fiabilidad de la gradación Gleason puede estar influenciada por:

- 1) La experiencia del patólogo. La concordancia interobservador es más alta cuando las muestras son valoradas por uropatólogos.
- 2) Tamaño de la muestra analizada. El nº de cilindros, su tamaño y/o su fragmentación y porcentaje de afectación puede dificultar la determinación del Score Gleason.
- 3) Tratamientos previos a la biopsia. La terapia hormonal produce cambios en

las glándulas del cáncer de próstata que, si se desconocen, pueden determinar un aumento en la gradación.

4) Ausencia de criterios uniformes en la aplicación práctica de los patrones de Gleason, recomendados en el consenso ISUP 2005, especialmente respecto a glándulas pequeñas mal formadas y glándulas cribiformes.

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

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

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

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

Recientemente, a finales de 2014, se ha celebrado en Chicago una nueva reunión de la ISUP, ISUP 2014, donde los expertos han propuesto adoptar las modificaciones que a continuación enumeramos.

En la nueva Clasificación de la OMS 2016 de los Tumores de Próstata se describe el nuevo Sistema de Gradación de Gleason modificado ISUP 2014 (AJSP 40: 244, 2016) y se presenta el nuevo diagrama esquemático de gradación Gleason ISUP 2015, que introduce en el patrón 3 glándulas de tamaños variables hiperplásicas, atróficas y microquísticas, y de otro lado todas las glándulas cribiformes y glomeruloides pasan a ser patrón 4 (los adenocarcinomas mucinosos, según la arquitectura glandular, pueden ser patrón 3 o 4).

Se recoge que la gradación inicial debería ser realizada a 4x y 10x, usando el 20x solo cuando sea necesario para verificar el grado. Así solo se dará un

patrón 4 ante un grupo de glándulas pobremente formadas cuando esté claro que no corresponde a artefactos o sección tangencial de glándulas patrón 3.

En cuanto a la puntuación o Score Gleason para la gradación de la pieza de prostatectomía, se modifica respecto a la forma de cuantificación previa, y si existe un patrón terciario mayor que el primario y el secundario que comprende > 5% del tumor, se incorpora al score o puntuación Gleason como secundario.

Tanto para biopsias como para piezas de prostatectomías, si el grado o Score Gleason es 7, se recomienda informar el % de patrón 4 (porque puede tener implicaciones en las decisiones de manejo del pacientes como la vigilancia activa y la radioterapia, así como valor pronóstico).

Además se ha propuesto un conjunto de grupos en función de los grados de Gleason, de forma que reflejen con mayor precisión el pronóstico del paciente: Gleason ≤ 6 (grupo de grado pronóstico I); Gleason $3 + 4 = 7$ (grupo de grado pronóstico II); Gleason $4 + 3 = 7$ (grupo de grado pronóstico III); Gleason $4 + 4 = 8$ (grupo pronóstico grado IV), y Gleason 9-10 (grupo pronóstico grado V) y serán próximamente incorporados a la practica clínica habitual.

6. 4. 2 Estudio de la pieza quirúrgica

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

- a) Tipo histológico
- b) Gradación o Score Gleason: patrón primario + patrón secundario (comentar la presencia de un patrón terciario si es de mayor grado que los otros dos).
- c) Volumen tumoral: % de afectación de la glándula y/o tamaño del tumor ó nódulo dominante (diámetro máximo +/- dimensión/es adicional/es).
- d) Extensión extra-prostática: informar de la localización y extensión (focal vs no focal o establecida).
- e) Invasión de vesículas seminales: se requiere infiltración de la pared muscular. Si presente indicar: Dcha / Izda / bilateral

- f) Márgenes quirúrgicos. Negativos/ positivos; Localización; Uni o multifocalidad y especificar si son intra o extraprostáticos.
- g) Invasión linfo-vascular: presencia / no identificada.
- h) Invasión perineural: presencia / no identificada (opcional).
- i) En su caso: efecto del tratamiento en el carcinoma.
- j) Ganglios linfáticos regionales: nº positivos/nº total. Dimensión del mayor nódulo metastásico.
- k) Estadificación patológica (pTNM).
- l) Hallazgos adicionales.

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

6. 4. 3 Estudio específico de los tipos y subtipos histológicos.

a) *Adenocarcinoma acinar*: es el más frecuente (90-95%). Si no se especifica nada, se sobreentiende que el cáncer de próstata es un adenocarcinoma acinar. Variantes de adenocarcinoma acinar: a.1) Células espumosas (xantomatosas): son células con citoplasma xantomatoso y frecuentes secreciones luminales. Son típicamente score Gleason 3+3=6, aunque es

posible encontrar grados más altos. a.2) Atrófica: Representa un patrón infiltrativo con aspecto atrófico con pérdida de marcadores basales. El score Gleason suele ser frecuentemente 6, pero puede ser 7. a.3) Seudohiperplásica: Representado por glándulas grandes, papilas y frecuentemente secreciones y cristaloides. El score Gleason es 3+3=6, habitualmente. a.4) Células en anillo de sello: Es una entidad rara, con mal pronóstico y habitualmente score Gleason 8 o superior. a.5) Otras variantes: linfopitelioma (de alto grado y mal pronóstico), oncocítica (muy raro, no existen recomendaciones de gradación), microquística (suele ser de bajo grado).

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

c) *Carcinoma intraductal* (2,5-3%): Similar al anterior pero preservando las células basales, debe también distinguirse del PIN. Casi siempre se encuentra junto a un adenocarcinoma de alto grado (patrones 4 y 5), pero independientemente de ello, por sí mismo supone un factor de mal pronóstico.

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

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

dar el Gleason del componente acinar.

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

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

7. FACTORES PRONÓSTICOS EN CANCER DE PRÓSTATA

El colegio americano de patólogos (CAP) clasificó estos factores pronósticos en tres categorías (Bostwick y cols., 2000):

- *Categoría I*

Factores que han probado ser de importancia pronostica y utilidad clínica en el manejo del paciente: PSA preoperatorio, grado histológico (Score Gleason), estadío TNM y márgenes quirúrgicos positivos.

PSA preoperatorio: como variable independiente, el PSA es mejor predictor de cáncer de próstata que el TR o la ecografía transrectal (ETRP) (Catalona y cols., 1994). No hay estándares definidos para su medición. El PSA es un parámetro continuo, en el que niveles más altos indican mayor probabilidad de CaP (Dong y cols., 2008).

Score Gleason: múltiples estudios han confirmado que el Gleason Score es el factor pronóstico más importante en el cáncer de próstata (Partin y cols., 2001) Ya Mellinger en 1977, y posteriormente Sogani en 1985, confirmaron sobre un total de 2911 pacientes y su seguimiento a largo plazo, una buena correlación entre el sumatorio de Gleason y el pronóstico. Cuando se relaciona el estadio del tumor con su grado, mejoran las posibilidades pronósticas (Mellinger, 1977). La capacidad pronostica del Score Gleason se traduce tanto en predicción de la historia natural de la enfermedad, como en el riesgo de

recurrencia bioquímica tras prostatectomía o radioterapia (Stephenson y cols., 2002).

Estadio TNM:

Los estadios T1a-T1b ya no están incluidos en la mayoría de nomogramas pronósticos ya que, actualmente, el 50% de los casos de CaP diagnosticados son T1c (Eichler y cols., 2006). El estadio clínico T2 (cT2) se asoció con un mayor riesgo de detectar cáncer de próstata de alto grado (Score Gleason 8 a 10) (Gosselaar y cols., 2008). En una serie de 565 hombres con presunta enfermedad órgano-confinada basada en TR, la sensibilidad y la especificidad fueron 52% y 81%, respectivamente (Partin y cols., 1993). Sin embargo, el TR puede usarse en combinación con otros parámetros para ayudar a predecir la extensión del tumor.

La mayoría de los pacientes con estadio clínico T3 no son candidatos a prostatectomía radical. Entre el 50% y 60% de los cánceres de próstata en estadio clínico T3 tienen metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico. Más del 50% de los pacientes con enfermedad en estadio clínico T3 desarrollan metástasis a distancia en cinco años, y el 75% de estos pacientes mueren por esta causa en el plazo de unos 10 años (Freedland y cols., 2004).

Márgenes quirúrgicos positivos: Existen estudios que concluyen que los márgenes quirúrgicos positivos representan un factor predictor de mayor riesgo de progresión bioquímica (Epstein y cols., 2005, Buhmeida y cols., 2006, Eminaga y cols., 2014, Ceylan y cols., 2016). Otros autores no han encontrado significación pronóstica independiente cuando estos se localizan a nivel del ápex a diferencia de otras localizaciones (Wadhwa y cols., 2016). No obstante, para algunos autores este efecto de los márgenes quirúrgicos positivos se debe a su asociación con otras variables que empeoran el pronóstico, como invasión de las vesículas seminales, extensión extracapsular, PSA preoperatorio, grado Gleason o volumen tumoral (Jack y col., 2002), lo cual se evidencia también en las últimas revisiones sistemáticas publicadas al respecto (Yossepowich y cols., 2014).

- *Categoría II*

Factores que han sido ampliamente estudiados clínicamente y biológicamente, pero cuya importancia debe aún ser validada por estudios más robustos: Volumen tumoral, invasión perineural, invasión linfovascular, tipo histológico, ploidía del DNA y algunos oncogenes (mutaciones en BRCA-2).

- *Categoría III*

Otros factores no suficientemente estudiados en lo concerniente a su valor pronóstico: diferenciación neuroendocrina, densidad microvascular, cambios nucleares distintos a la ploidía, marcadores de proliferación, oncogenes y genes supresores tumorales.

8. MANEJO CLÍNICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO

El paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado se corresponde con un estadio cT1-cT2, N0-Nx, M0-Mx, y su manejo clínico estará condicionado por la categoría de riesgo en la que se encuadre a dicho paciente, según variables clínicas y anatomo-patológicas como ya hemos visto, así como por la toma de decisiones compartida partiendo de dicho escenario.

Esta *toma de decisiones compartida* refleja el hecho de que las decisiones se deben de adoptar de manera conjunta entre el médico y el paciente, una vez que el paciente dispone de la información necesaria proporcionada por el facultativo. Dicha información debe de ir basada y transmitida en base a los diferentes niveles de evidencia disponibles respecto al manejo de su enfermedad y debe de contemplar varios aspectos, a tenor de los que el paciente, con su determinado perfil psicosocial, tomará una decisión en conjunto con su médico. La toma de decisiones compartidas en la gestión del cáncer de próstata ha demostrado que se asocia con un aumento de la satisfacción del paciente (Fischer y cols., 2006) y conduce a tasas inferiores de arrepentimientos respecto a la decisión tomada (Davison y cols., 2007).

Hay aspectos fundamentales a tener en cuenta a la hora de informar al paciente, como son la prolongada historia natural cáncer de próstata y el riesgo de determinados subgrupos de progresión a enfermedad avanzada. Además,

todo ello se ve matizado por el contexto de cada paciente según su edad y comorbilidades, así como la trascendencia psicosocial que para él tengan los efectos secundarios de las opciones terapéuticas ofertadas.

En la enfermedad localizada, la esperanza de vida de más de 10 años se considera obligatoria para considerar cualquier beneficio de tratamiento local. Como la esperanza de vida es fundamental para la toma de decisiones, la exactitud en su predicción es obviamente primordial (Jeldres y cols., 2009). Por tanto, es lógico que las herramientas que incluyen tablas de vida, índices de comorbilidad y modelos estadísticos para ayudar al clínico en la predicción de la esperanza de vida, deban ser consideradas en la práctica clínica. Algunos autores han observado que las tablas de vida utilizadas para toma de decisiones en cáncer de próstata sobrestiman la esperanza de vida prevista a 10 años (Walz y cols., 2008). Por lo tanto, su uso rutinario puede conducir a un sobretratamiento en el cáncer de próstata. No obstante, la comorbilidad es más importante que la edad en la predicción de muerte en CaP localizado. Además de las comorbilidades, la dependencia en las actividades cotidianas, la desnutrición y el deterioro cognitivo se asocian con una peor supervivencia (Albertsen y cols., 2011). En algunos estudios la comorbilidad se ha mostrado como el mayor predictor de muerte no cáncer específica en CaP localizado tratada mediante prostatectomía radical (Tewari y cols., 2004). Esto se confirmó en un grupo de pacientes que no recibieron ningún tipo de tratamiento local dentro de los 180 días posteriores al diagnóstico. A los 10 años, la mayoría de los hombres con un índice de comorbilidad de Charlson > 2 habían fallecido por causas competitivas, independientemente de la edad o la agresividad del tumor (Albertsen y cols., 2011).

Actualmente, la escala Cumulative Illness Score Rating-Geriatrics (CISR-G), mostrada en la siguiente tabla, es una de las mejores herramientas para evaluar riesgo de muerte no relacionada con CaP (Groome y cols., 2011) y es la recomendada por las guías clínicas de la EAU. Mientras el índice de Charlson sólo mide la comorbilidad potencialmente letal, el CISR-G también considera las condiciones no letales.

Cumulative Illness Rating Scale	
Patient	Age
Rater	Date
Rating strategy	
0	None
1	Mild (or past significant problem)
2	Moderate (moderate disability or morbidity, requires first-line therapy)
3	Severe (constant significant disability/ uncontrollable chronic problems)
4	Extremely severe (immediate treatment required/ end organ failure / severe impairment in function)
Score	
Heart	
Vascular	
Respiratory	
Eyes, ears, nose, throat and larynx	
Upper GI	
Lower GI	
Hepatic	
Renal	
Genitourinary	
Musculoskeletal/integument	
Neurological	
Endocrine/metabolic	
Psychiatric illness	
Total score	

Patients are considered fit if they have no Grade 3 score

Vulnerable: one or two Grade 3 scores

Frail: > 2 Grade 3, or any Grade 4 scores

Too sick: multiple Grade 4 scores

Como ya hemos mencionado anteriormente, un aspecto importante que debe contener la información proporcionada al paciente son los efectos secundarios de las diferentes opciones terapéuticas. La morbilidad secundaria al tratamiento radical para el cáncer de próstata está bien documentada y constituye un factor importante en el proceso de toma de decisiones de tratamiento. El efecto secundario que más preocupa a los pacientes es la incontinencia urinaria, seguido de cerca por la disfunción sexual. Los pacientes más jóvenes atribuyen más importancia a la preservación de la función sexual que los hombres de mayor edad (Crawford y cols., 1997). Los hombres que consideran la prostatectomía radical como una opción factible de tratamiento, son menos propensos a estar preocupados por los efectos secundarios frente a aquellos que eligen otras opciones no quirúrgicas, así como los pacientes con

tumores más agresivos son menos propensos a considerar y preocuparse por los efectos secundarios. (Zeliadt y cols., 2008).

8.1. OPCIONES TERAPÉUTICAS SEGÚN GRUPOS DE RIESGO

Anteriormente ya mencionamos las diferentes clasificaciones existentes en cuanto a grupos de riesgo, y se expusieron los detalles de la clasificación recogida por las guías clínicas de la EAU. A continuación se exponen las recomendaciones de tratamiento recogidas en la guía NCCN (<http://www.nccn.org/>), esta añade un grupo de riesgo más respecto a la clasificación europea, categorizando con mayor precisión a los pacientes.

- *Cáncer de próstata de muy bajo riesgo* (T1c, PSA < 10 ng/ml, Gleason \leq 6, menos de 3 cilindros afectados con menos del 50% de afectación cada uno, densidad PSA < 0,15 ng/ml/gr). Las opciones de tratamiento contemplan: vigilancia activa, radioterapia externa / braquiterapia o prostatectomía radical. Este subgrupo constituye el candidato ideal para vigilancia activa sobre el resto de las opciones terapéuticas.

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

- *Cáncer de próstata de riesgo intermedio* (T2b, PSA 10 - 20 ng/ml, Gleason 7). Las opciones de tratamiento estándar para este grupo contemplan: prostatectomía radical (abierta/laparoscópica/robótica) con linfadenectomía pélvica o radioterapia externa / braquiterapia. Como consecuencia de una mayor probabilidad de recurrencia y/o enfermedad diseminada en algunos subgrupos de esta categoría de riesgo, la terapia de privación de andrógenos puede utilizarse en tratamiento combinado al radioterápico, generalmente durante un plazo de 6 meses. La vigilancia activa no está indicada en este subgrupo de pacientes, a excepción de aquellos con una esperanza de vida limitada según edad y/o comorbilidades.

- *Cáncer de próstata de alto riesgo* (T3a, PSA > 20, Gleason \geq 8). Las opciones de tratamiento estándar contemplan: prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica en casos seleccionados (TR sin próstata fija a planos) o radioterapia externa junto con terapia de deprivación androgénica, generalmente durante 2 o 3 años.

9. CÁNCER DE PRÓSTATA CLÍNICAMENTE INSIGNIFICANTE

Como ya se ha comentado, el uso generalizado del antígeno prostático específico (PSA) y de la biopsia sistemática guiada por ecografía transrectal como procedimientos de cribado para el cáncer de próstata, han dado lugar a un número creciente de diagnósticos en estadios tempranos en las últimas décadas (Etzioni y cols., 2002, Draisma y cols., 2003). Ante este escenario surge, paralelamente, el riesgo de que se produzca un aumento en la detección de los llamados tumores clínicamente insignificantes y que, potencialmente, podrían conducir a tratamientos innecesarios; Se considera clínicamente insignificante aquel tumor que no compromete la esperanza de vida del paciente, que permanecería silente de no ser detectado sin causar ninguna morbimortalidad y que por tanto, no deberíamos sobretratar, comprometiendo con ello la calidad de vida del paciente (Miyake y cols., 2005).

La definición más difundida de la denominada enfermedad clínicamente insignificante se basa en un estudio de 139 piezas de cistoprostatectomía realizado por Stamey y cols. en 1993. Cuando se aplicó la probabilidad a lo largo de la vida de ser diagnosticado de CaP de un 8% (11 de 139) a los 55 (40%) cánceres encontrados, los 11 tumores más grandes variaron en volumen de 0,5 a 6,1 ml, lo que lleva a la conclusión de que los tumores < 0,5 ml serían insignificantes.

Actualmente, los criterios desarrollados por Epstein en 1994 representan la herramienta más ampliamente utilizada en el intento de detectar cáncer de próstata insignificante (Oon y cols., 2011). Epstein describe una serie de criterios clínico-patológicos con la intención de predecir aquellos cánceres de próstata potencialmente insignificantes. Tales criterios son: estadio clínico T1c, densidad del PSA < 0.15 ng/ml, ausencia de patrones Gleason 4 o 5, menos de tres cilindros positivos y afectación < 50% por cilindro. En su grupo de 157

pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico T1c, un 84% de los pacientes presentaron tumores significantes y tan sólo un 16% fueron considerados insignificantes; Correlaciona dichos criterios o hallazgos prequirúrgicos con los hallados en la pieza de prostatectomía, definiendo como tumor insignificante aquel tumor organoconfinado que presente un volumen $< 0,5 \text{ cm}^3$, en ausencia de patrones Gleason 4 o 5. Respecto al volumen tumoral en la pieza de prostatectomía, objetivó como el 79% de los tumores con volumen $\leq 0,5 \text{ cm}^3$ estaban órgano-confinados y no presentaron lesiones catalogadas como de alto grado. Entre los hombres que se sometieron a cirugía y que tenían una densidad de PSA $> 0,15 \text{ ng / mL}$ o cualquier resultado adverso en la biopsia, el 83% presentaron tumores mayores de $0,5 \text{ cm}^3$ en volumen y / o presentaban enfermedad no órgano-confinada. Se observó que el PSA, la densidad de PSA y los hallazgos patológicos de la biopsia se comportaron como predictores de la extensión del tumor, por lo que este grupo de pacientes con tumores insignificantes eran buenos candidatos para el seguimiento con determinaciones de PSA seriadas y biopsias repetidas. En este estudio, dichos criterios alcanzaron un valor predictivo positivo del 95%, un valor predictivo negativo del 66% y un valor predictivo global de un 73% para cáncer insignificante (Epstein y cols., 1994).

Posteriormente, diferentes autores actualizan estos parámetros en sus respectivos grupos de pacientes (Bastian y cols., 2004, Jeldres y cols., 2008). Adicionalmente a los criterios originales de Epstein, otros autores han descrito una serie de modificaciones basadas en preferencias o en la experiencia de múltiples centros, presentando resultados variables en cuanto a detección de verdaderos tumores insignificantes comparando hallazgos biópsicos con los de la pieza en pacientes intervenidos mediante prostatectomía (Overholser y cols., 2015).

10. VIGILANCIA ACTIVA

Según un metanálisis publicado recientemente que incluye los cinco ECA realizados acerca del screening con PSA, este no disminuyó significativamente la mortalidad cáncer-específica en CaP. Sólo un estudio (ERSPC) informó una

reducción significativa del 21% de la mortalidad específica por cáncer de próstata en un subgrupo de pacientes de 55 a 69 años. Los datos agrupados actualmente no demuestran ninguna reducción significativa en la mortalidad cáncer-específica y ni en mortalidad global. El sobrediagnóstico y el sobretratamiento son comunes y los hombres deben ser informados de esto y de los efectos adversos demostrados cuando están decidiendo si deben o no someterse a un cribado de cáncer de próstata. Cualquier reducción en la mortalidad específica del cáncer de próstata puede tardar hasta 10 años en acumularse, por tanto, los hombres que tienen una esperanza de vida inferior a 10 a 15 años deben ser informados de que la detección de cáncer de próstata es poco probable que les beneficie (Ilic y cols., 2013).

Aún siendo el ESRCP (European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer) el único ECA que muestra una reducción significativa de la mortalidad cáncer-específica en el brazo de screening, los últimos datos publicados a 13 años de seguimiento, muestran cómo para evitar una muerte por CaP es necesario incentivar a 781 hombres a someterse a screening o detectar 27 CaP con dicho screening. Los autores concluyen que la debilidad principal del cribado es una alta tasa de sobrediagnóstico y sobretratamiento, considerando que el tiempo para el cribado poblacional aún no ha llegado. Aunque, en la situación actual, el diagnóstico precoz no puede ser negado a los hombres que están bien informados y solicitan ser examinados. La información proporcionada a estos pacientes debe concentrarse en el sobrediagnóstico, que es también el objetivo principal de la investigación futura (Schröder y cols. 2014).

Varios autores han llegado a estimar este sobrediagnostico en hasta el 40%-50% de los casos de CaP diagnosticados mediante screening con PSA. Es decir, casi la mitad de casos de CaP detectados mediante PSA corren el riesgo de ser sobretratados (Draisma y cols., 2003, Cooperberg y cols., 2004).

En este contexto, la vigilancia activa (VA) surge como opción en el manejo de pacientes con cáncer de próstata catalogados dentro de los grupos de bajo y muy bajo riesgo, los cuales suponen actualmente un 50% de los CaP diagnosticados. Un programa de vigilancia activa tiene dos objetivos: (1)

proporcionar un tratamiento definitivo para los hombres con cánceres localizados que probablemente progresen y (2) reducir el riesgo de complicaciones relacionadas con el tratamiento para hombres con cánceres que no tienen probabilidades de progresar.

Dicho programa consiste en mantener a los pacientes bajo vigilancia estrecha, dando el paso a un tratamiento activo con intención curativa si se alcanzan umbrales predefinidos que puedan ser indicativos de una enfermedad potencialmente mortal, considerando siempre la esperanza de vida individual. En los últimos años está cobrando mayor protagonismo como alternativa en estos subgrupos de pacientes frente a modalidades terapéuticas con intención curativa de aplicación inmediata, tales como la prostatectomía radical o la radioterapia, conservándose de este modo la calidad de vida y evitando o demorando las complicaciones funcionales post-tratamiento tales como la incontinencia urinaria o la disfunción eréctil, y colaborando de esta forma en la reducción de un importante gasto sanitario desprendido de tales intervenciones, que en muchos casos, dadas estas circunstancias, pueden resultar innecesarias (Cooperberg y cols., 2004, Heijnsdijk y cols., 2012).

Los datos actuales de los que se disponen acerca de vigilancia activa son de cohortes prospectivas o retrospectivas en curso, sin ningún ensayo clínico aleatorio disponible, no obstante, los resultados acerca de VA y supervivencia en las cohortes publicadas son consistentes. En la tabla siguiente se reflejan los datos de las principales series publicadas, destacando como dato fundamental como la supervivencia cáncer-específica no ha sido en ninguna de ellas menor del 98%.

Studies	n	Median follow-up (mo)	pT3 in RP* patients	OS	CSS
Van As et al, 2008 [280]	326	22	8/18 (44%)	98	100
Carter et al, 2007 [281]	407	41	10/49 (20%)	98	100
Adamy et al, 2011 [282]	533-1,000	48	4/24 (17%)	90	99
Soloway et al, 2010 [283]	99	45	0/2	100	100
Roemeling et al, 2007 [284]	278	41		89	100
Khatami et al, 2007 [285]	270	63		NR	100
Klotz et al, 2015 [266]	993	77	NR	85	98.1
Total	2,130-3,000	43		90	99.7

* Patients receiving active therapy following initial active surveillance.
 CSS = case-specific survival; n = number of patients; OS = overall survival

10.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Un factor esencial para el éxito de un programa de vigilancia activa es la selección de los pacientes, sin embargo existe una variación considerable entre los estudios publicados en cuanto los criterios seguidos para la misma.

En la última revisión sistemática publicada al respecto (Thomsen y cols., 2014) los criterios de selección sugeridos son aquellos que corresponderían a una enfermedad no agresiva intraprostática de bajo volumen: Gleason 6, < 2 - 3 cilindros positivos, < 50% de afectación por cilindro, T1c o T2a clínicos, PSA < 10 ng / ml y una densidad de PSA < 0,15 ng / ml / cc .

Recientemente se sugirió una reunión de consenso que también se excluyera a los hombres para VA cuando existiera cualquiera de las siguientes características: carcinoma ductal predominante (incluyendo carcinoma intraductal puro), carcinoma sarcomatoide, carcinoma de células pequeñas, extensión extraprostática o invasión linfocelular en biopsia con aguja (Montinroni y cols., 2014).

Algunos estudios incluyen hombres con PSA < 20 ng / mL, o hasta estadio clínico T2b. Incluso entre los pacientes con Score Gleason 7 (3 + 4) se ha publicado que de los hombres que cumplían con PSA <10 ng / mL, PSA-DT <0,15 ng / mL / g, estadio clínico T1c y < 2 cilindros positivos, sólo en el 19% había enfermedad desfavorable en la pieza de PR (Ploussard y cols., 2015). Sin embargo, estos criterios aún no se consideran aceptables para el AS y, por lo tanto, no deben utilizarse.

10.2. PROTOCOLOS DE SEGUIMIENTO

El seguimiento de pacientes incluidos en vigilancia activa debe basarse en la biopsia repetida, mediciones seriadas de PSA y tacto rectal. Los protocolos propuestos a realizar en estos pacientes varían según las series actuales revisadas. Si bien los periodos de seguimiento pueden sufrir ciertas variaciones, los criterios empleados en éstos parecen claros (Bastian y cols., 2009). Hay grupos que escalan las revisiones de modo semestral, otros anuales, cada 2 años, y otros incluso, espacian las BTRP tras el primer año de VA, realizándolas cada 3 años (Carvalho y cols., 2016). Los intervalos óptimos

para el seguimiento, a tenor de lo publicado, aún no están claros.

10.3. PREDICTORES DE PROGRESIÓN

La identificación de los signos indicativos de progresión de enfermedad es vital para poder proporcionar un tratamiento adecuado dentro del tiempo en que sea posible la curación. No hay acuerdo sobre qué criterios utilizar como base para la decisión de proceder al tratamiento activo (Venderbos y cols., 2013). Los criterios incluyen un *cambio en la puntuación de Gleason*, la modificación de los resultados de la biopsia (*mayor número de cilindros positivos y/o aumento de la afectación por cilindro*) y una *progresión del estadio clínico T*. Estos criterios se reconocen en todas las cohortes publicadas.

Otro parámetro usado pero más discutido es la *cinética de PSA*. Al respecto, D'Amico y cols. publican en 2004 como los pacientes con un rápido aumento de PSA durante el año anterior a la prostatectomía radical tienen un mayor riesgo de morir por su enfermedad. Existen estudios (Carter y cols., 2006) que sugieren que la velocidad del PSA 15 años antes del diagnóstico fue significativamente más alta en aquellos pacientes que murieron de cáncer de próstata que en aquellos que nunca fueron diagnosticados de la enfermedad o en quienes fueron diagnosticados y murieron por otras causas. Khatami y cols., en 2007, publicaron como el PSA doubling time (PSA-DT) menor de 2 años en los varones sometidos a prostatectomía radical, después de un período de vigilancia activa, fue el mejor predictor de una eventual recurrencia bioquímica. Si bien estos hallazgos sugieren que la cinética del PSA puede ser usada para predecir la progresión de un tumor insignificante, por otro lado, recientemente se ha publicado, en una serie de 290 pacientes, como dicha cinética no se correlacionó de manera significativa con hallazgos adversos en el análisis anatomopatológico de la biopsia (Ross y cols., 2010).

II. PLANTEAMIENTO DEL TEMA Y OBJETIVOS

Los criterios de selección de pacientes candidatos a un programa de vigilancia activa varían a lo largo de la literatura. Las recomendaciones actuales de las guías clínicas de la EAU (Asociación Europea de Urología) son: cT1/2a, PSA < 10 ng/mL, Gleason Score < 6 , ≤ 2 cilindros afectados y < 50% de afectación por cilindro. Por otro lado, las guías de la AUA (Asociación Americana de Urología) no precisan tanto y definen como candidatos a los catalogados como CaP de bajo riesgo.

Si bien Epstein, y otros autores posteriormente, propusieron estos criterios de selección de tumores insignificantes y por tanto candidatos a VA, cuando se revisa la literatura, no siempre se corresponden con tumores insignificantes en la pieza de prostatectomía radical, variando el porcentaje según las series, resultando necesaria la adición de nuevos factores predictores morfo-patológicos respecto a los descritos hasta la fecha. Algunos marcadores moleculares han sido ya analizados en la biopsia, como Ki-67 y la pérdida de P-TEN, que parecen comportarse como factores predictores en las series publicadas (Javhar y cols, 2009; Mazzucchelli y cols., 2011; Nagao y cols. 2011; Murphy y cols., 2016).

Respecto a los criterios de selección, resulta evidente la importancia de cuantificar la carga tumoral en la biopsia, y sin embargo, solo existen dos estudios en la literatura (Lewis y cols. 2002; Bismar y cols. 2003) que analicen la trascendencia de la medición del tumor en milímetros en los cilindros de biopsia respecto de los hallazgos en la pieza de PR, ya que la medición en porcentaje se puede ver artefactada por el conocido y frecuente fenómeno de fragmentación de cilindros.

Basándonos en lo anteriormente expuesto, en este estudio nuestro **objetivo general** es analizar tanto parámetros clásicos (clínicos e histopatológicos) como nuevos parámetros (marcadores moleculares), y su correlación con los hallazgos en la pieza quirúrgica, para así poder determinar que potencial predictivo y de selección de pacientes para VA presentan en nuestra serie.

OBJETIVOS

Nuestro **objetivo general** se articula a través de los siguientes **objetivos específicos**:

- Análisis de la presencia/ausencia de variables preoperatorias predictoras de tumor insignificante según los criterios de Epstein en nuestra serie global de pacientes sometidos a prostatectomía radical, y su correlación con la presencia/ ausencia de tumor insignificante en pieza quirúrgica.
- Evaluación de la afectación por tumor de el/los cilindro/s de biopsia tanto en porcentaje como en milímetros en aquellos pacientes que cumplen con los criterios de Epstein preoperatorios, su correlación entre sí, así como con los hallazgos en pieza quirúrgica.
- Evaluación de marcadores de proliferación y oncotransformación (Ki-67/MIB-I, BCL-2, p53 y P504 (racemasa)) en tejido de biopsia en aquellos pacientes que cumplen con los criterios de Epstein preoperatorios, y su correlación con los hallazgos en pieza quirúrgica.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la correlación entre factores clínicos e histopatológicos preoperatorios y presencia o ausencia de progresión bioquímica.
- Evaluar la correlación entre la detección en tejido de biopsia de los marcadores moleculares descritos y presencia o ausencia de progresión bioquímica.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Realizamos un estudio retrospectivo de una cohorte de 300 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localizado e intervenidos mediante prostatectomía radical laparoscópica durante un periodo de 6 años (2004-2010), con un seguimiento posterior medio de 95 meses.

Previo a la intervención quirúrgica a todos los pacientes se les realizó historia clínica completa, tacto rectal, niveles de PSA, siendo sometidos a biopsia transrectal de próstata ecodirigida. Tras ser diagnosticados fueron sometidos a tratamiento quirúrgico con intención curativa.

2. Metodología de actuación

2.1. Recogida de datos y variables clínicas.

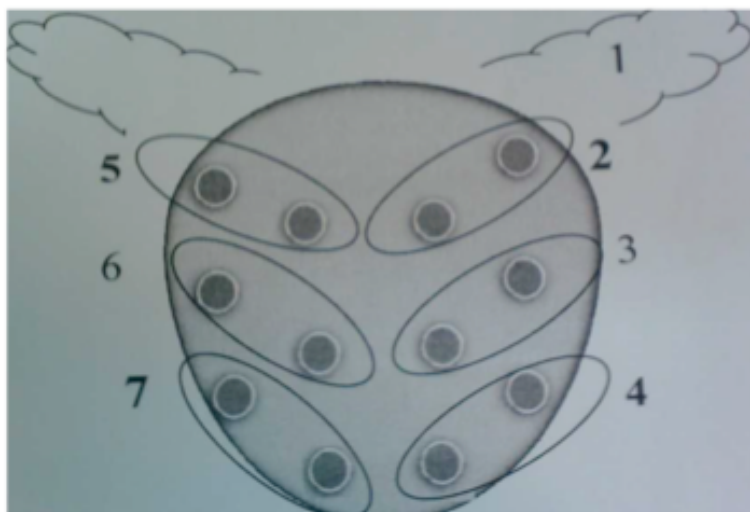
Se llevó a cabo una entrevista clínica inicial a cada paciente incluido en el estudio en la Unidad de Urología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Los pacientes fueron atendidos en consulta externas por elevación de cifras del PSA sérico con criterios de biopsia prostática (PSA >10ng/ml,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

2.2. Realización de biopsia prostática transrectal ecoguiada.

La biopsia prostática transrectal fue realizada en los quirófanos de la Unidad de Urología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria por un sólo facultativo especialista. El ecógrafo utilizado fue Hitachi EUB-5500 (modelo EZU-MT-24-51); la sonda transrectal utilizada fue de 6.6Mhz. En todos los casos el muestreo de los cilindros prostáticos fue ecoguiado. La pistola de biopsia utilizada fue de la marca “Bard Magnum” referencia MG1522. Las agujas de biopsia utilizadas fueron de 18 Gauges y 20 cm de longitud, las cuales poseen capacidad para tomar cilindros biopsicos de 19 mm de longitud.

El esquema biopsico seguido en nuestra unidad ha sido modificado a lo largo del período del presente estudio. Desde Febrero del 2004 hasta Junio de 2006

la biopsia prostática se realizó mediante técnica de sextantes, obteniéndose un total de 6 cilindros prostáticos. A partir de tal fecha y hasta la actualidad, se realiza protocolo de biopsia lateralizada obteniéndose un total de 14 cilindros, en esquema de 12+2, tal y como se representa en el siguiente figura:



Representación esquemática de la biopsia con esquema 12+2.

Los cilindros periféricos y el correspondiente a la vesícula seminal izquierda se tiñen con tinta china y posteriormente son fijados mediante solución de Bouin, quedando sin teñir los cilindros mediales y el cilindro correspondiente a la vesícula seminal derecha. Para ello se preparan y etiquetan 7 o 6 frascos, en función de si se van a realizar o no biopsia de las vesículas seminales, y se identifican por sextantes. Los cilindros que se van obteniendo por sextantes son colocados sobre un papel de fumar y, tras tinción con unas gotas de tinta histológica negra, y fijación de la misma añadiendo unas gotas de fijador de Bouin, del cilindro lateral o periférico del sextante, se introducen en su frasco correspondiente que contendrá formol tamponado al 10%. Se introducen en 7 recipientes independientes: Recipiente 1: cilindros vesículas seminales. Recipiente 2: cilindros base lóbulo lateral izquierdo. Recipiente 3: cilindros zona media lóbulo lateral izquierdo. Recipiente 4: cilindros ápex lóbulo lateral izquierdo. Recipiente 5: cilindros base lóbulo lateral derecho. Recipiente 6: cilindros zona media lóbulo lateral derecho. Recipiente 7: cilindros ápex lóbulo lateral derecho.

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

2.3. Estudio histopatológico e inmunohistoquímico del tejido de biopsias.

Todos los cilindros son recepcionados en el área habilitada para ello y trasladados a la sala de tallado macroscópico donde se procede en primer lugar a la descripción macroscópica y manejo. Para ello, se recoge en la descripción macroscópica el número de cilindros por cada frasco o sextante y se incluyen, a las 12-24 h en un cassette por frasco, manipulándolos con pinzas finas, estirados entre dos esponjillas, para evitar su desplazamiento. Tras ello, se procede al procesamiento habitual de tejidos: procesado del tejido para su deshidratación e impregnación de parafina, realización o confección de bloques de parafina con los cilindros incluidos en los cassettes, corte de secciones histológicas a 3-4 micras con micrótomos y recogida en los portas desde el baño de flotación, estufado y tinción con hematoxilina-eosina (H-E). Al iniciar el estudio microscópico de las biopsias verificamos que el número de cilindros y sus longitudes en las secciones de H-E coinciden con la descripción macroscópica. En caso de discordancia, se procede a cortar secciones más profundas de los bloques para recuperar tejido prostático. Para los casos donde fue necesario el estudio inmunohistoquímico de ayuda o confirmación se realizaron cortes histológicos del tejido tumoral seleccionado. De cada uno de los bloques seleccionados se realizaron cortes o secciones histológicas a 3-4 micras adicionales, recogidos sobre portaobjetos tratados (Dako), de los que el último se tiñó con hematoxilina-eosina, corte que se utilizó como control de permanencia de dichas áreas. Los cortes restantes se tiñeron con 34-bE12 (marcador de células basales específico) y AMACR (alfa-metil-CoA-racemasa). Para cada anticuerpo se utilizó un control positivo (tejido tumoral prostático). Los cortes se desparafinaron con xilol e hidrataron en gradiente de alcoholes. La recuperación antigénica de los epítomos se realizó en módulo PT (Dako) con buffer de pH alto (Dako). La actividad de la peroxidasa endógena se bloqueó con peróxido de hidrógeno y para revelar la reacción antígeno-anticuerpo se utilizó el sistema de detección basado en polímeros Endvision (Dako). Como

enzima se usó peroxidasa de rábano y como cromógeno DAB y sustrato agua oxigenada. Las preparaciones se contrastaron con hematoxilina. Las técnicas inmunohistoquímica de estos anticuerpos se realizaron en un teñidor automático (Dako, Techmate™).

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

Una vez cumplimentados los datos clínicos y anatomopatológicos pertenecientes a esta serie de 300 prostatectomías, se procedió a la reevaluación por parte del uropatólogo y del clínico de aquellas biopsias de pacientes que cumplieron con los criterios predictivos de Epstein para tumor clínicamente insignificante. Se realizó nueva gradación Gleason (actualizada según recomendaciones ISUP 2005-2009), medición con ocular milimetrado del porcentaje de afectación del cilindro, medición en milímetros de la longitud total del cilindro y de la longitud total del tumor (en caso de 2 focos se mide la longitud existente entre ambos extremos).

En los casos de afectación de pequeños focos damos los 2 patrones de Gleason (para poder compararlo estadísticamente)

Para el estudio inmunohistoquímico adicional se realizaron cortes histológicos consecutivos de los cilindros con tejido tumoral seleccionados como más representativos de la lesión .

De cada uno de los bloques seleccionados se realizaron cinco cortes, sobre portaobjetos tratados (Dako), de los que el primero se tiñó con hematoxilina-eosina, corte que se utilizó como control del material del que disponíamos. Los cortes restantes se tiñeron con Ki-67 (prediluido, masterdiagnóstica), p53 (prediluido, masterdiagnóstica), bcl2 (prediluido, masterdiagnóstica) Y

racemansa (p504) (prediluido, masterdiagnóstica). Para cada anticuerpo se utilizó un control positivo (tejido normal/tumoral).

Los cortes se desparafinaron con xilol e hidrataron en gradiente de alcoholes. La recuperación antigénica de los epítomos se realizó en módulo PT (Dako) con buffer EDTA (Masterdiagnóstica). La actividad de la peroxidasa endógena se bloqueó con peróxido de hidrógeno y para revelar la reacción antígeno-anticuerpo se utilizó el sistema de polímeros MasVision Universal (Masterdiagnóstica). Como cromógeno se usó peroxidasa de rábano y las preparaciones se contrastaron con hematoxilina. Las técnicas inmunohistoquímica de estos anticuerpos se realizaron en un teñidor automático (Dako, Techmate™).

Cuantificación de marcadores inmunohistoquímicos

ki-67

La expresión de ki-67 en las células tumorales, se valoró considerando el porcentaje de núcleos con tinción positiva, seleccionando con objetivo de 10x las zonas de mayor actividad proliferativa.

p53

La inmunexpresión de p53 en las células tumorales, se valoró el número de núcleos inmunoteñidos e intensidad de la tinción, considerando como

- 1 Negativo: Ausencia de tinción
- 2 Positivo con intensidad leve
- 3 Positivo con intensidad moderada
- 4 Positivo con tinción intensa

Bcl2

La expresión de bcl2 en las células tumorales, se valoró la intensidad así como el número de células inmunoteñidas, clasificando los casos como:

- 1 Negativo : Ausencia de tinción
- 2 Positivo con intensidad leve

3 Positivo con intensidad moderada

4 Positivo con tinción intensa

P504 (racemasa)

La expresión de p504 en las células tumorales, se valoró la intensidad así como el número de células inmunoteñidas, clasificando los casos como:

1 Negativo : Ausencia de tinción

2 Positivo con intensidad leve

3 Positivo con intensidad moderada

4 Positivo con tinción intensa

2.4 Información al paciente, toma de decisiones y recogida de datos anatomopatológicos preoperatorios.

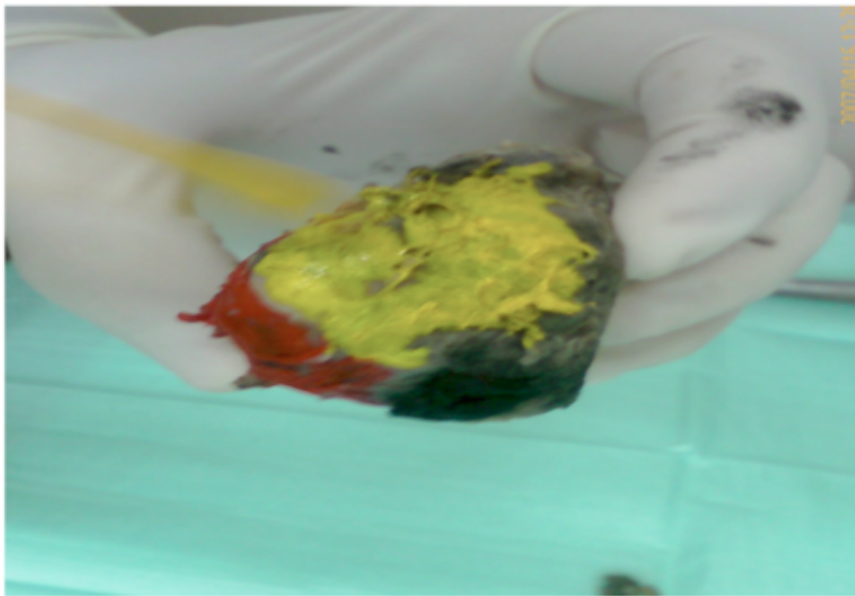
Tras el resultado histopatológico de la biopsia prostática, cada paciente fue entrevistado nuevamente en la Unidad de Urología, con objeto de informarle del resultado confirmatorio de la biopsia y explicarle las distintas opciones terapéuticas según su grupo de riesgo de cáncer de próstata localizado.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

2.5. Tratamiento quirúrgico

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

2.6. Estudio histopatológico e inmunohistoquímico de la pieza quirúrgica

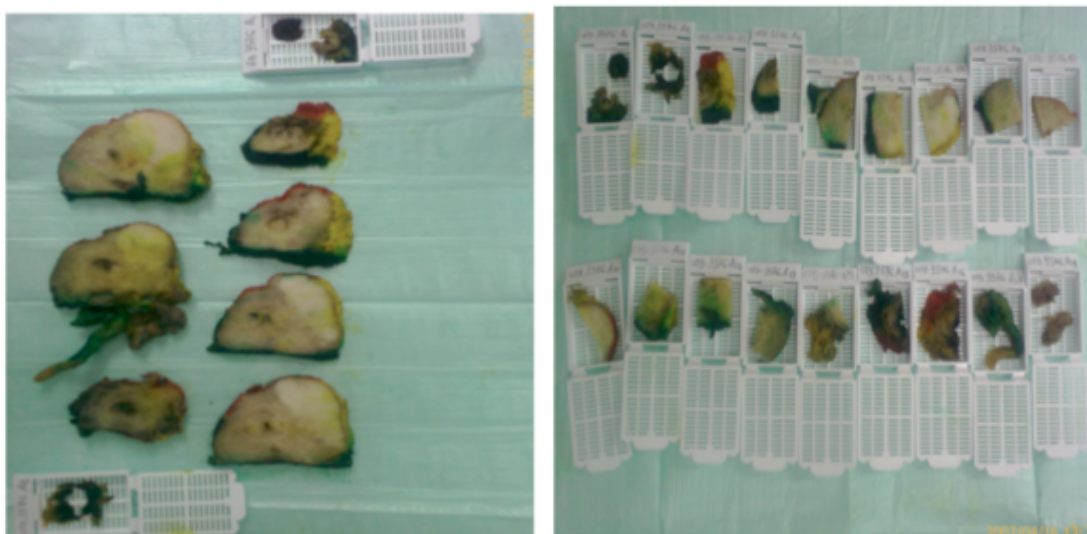
Tras la finalización de la cirugía, la pieza es sumergida inmediatamente en formol en un recipiente con proporción 20/1 (donde se mantendrá 24h), y es enviada al laboratorio del Servicio de Anatomía Patológica. La pieza se envía completa, con las vesículas seminales y el cuello vesical, a excepción de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



Proceso de coloreado de la pieza de prostatectomía radical.

Posteriormente, se inicia el proceso de tallado comenzando por una sección del ápex, mediante corte perpendicular al eje mayor o sagital para después laminar su porción cónica de forma sagital. La base se separa con un corte paralelo al cuerpo y perpendicular a la cara posterior, realizándose posteriormente un laminado sagital. Posteriormente, se realizan cortes paralelos de 5 mm de ápex a base. Finalmente, se incluye al menos un corte

de la base de inserción de las vesículas seminales y se realiza la descripción macroscópica recogiendo todas aquellas alteraciones que destaquen, con su localización y medidas correspondientes. Como norma general, realizamos inclusión total de la glándula prostática cuando esta pesa hasta 35 grs y secciones alternas cuando el peso es mayor. A continuación se muestra la representación gráfica de un proceso de tallado macroscópico de una de las muestras del estudio.



Proceso de tallado macroscópico de la pieza de prostatectomía radical.

A continuación, y de forma similar al apartado de tejido biópsico, se procede al procesado del tejido para su deshidratación e impregnación de parafina, confección de bloques de parafina con las secciones del órgano incluidas en los cassettes, corte de secciones histológicas a 3-4 micras y recogida en los portas desde el baño de flotación, estufado y tinción con H-E. Entonces son visualizadas por el uropatólogo al microscopio para análisis histopatológico (según recomendaciones de ISUP 2014) y, en caso necesario, solicitud y realización de técnicas de inmunohistoquímicas. En el informe emitido tras evaluación de la pieza quirúrgica se detallan los diferentes parámetros analizados: tipo histológico tumoral, gradación y Score Gleason (patrón primario + patrón secundario y recogida en comentario de la presencia de un patrón terciario si es de mayor puntuación que los otros dos), volumen tumoral (% afectación de la glándula y/o tamaño del tumor o nódulo dominante si está

presente con su diámetro máximo y dimensiones adicionales), extensión extraprostática (localización y extensión, focal vs no focal o establecida), invasión de vesículas seminales (en caso de infiltración de la pared muscular), márgenes quirúrgicos (negativos/positivos, localización, uni o multifocales, intra o extraprostáticos), invasión linfo-vascular, invasión perineural, ganglios linfáticos regionales (nº positivos/nº total y dimensión del mayor), estadificación patológica (pTNM) y cualquier hallazgo adicional de relevancia.

Con respecto a la determinación del volumen de carcinoma en las piezas quirúrgicas se tomaron de cada foco tumoral las dos mayores dimensiones en centímetros en cada sección y se multiplicó por 0,5 cm, estimándose éste como el posible espesor máximo dado que se muestrea la pieza quirúrgica (cuando el tumor no es evidente macroscópicamente) incluyendo secciones alternas de aproximadamente 0,25 a 0,30 centímetros cada una. Si se encontró mas de un foco se sumaron los volúmenes de cada uno de ellos.

En la pieza quirúrgica, son considerados tumores organoconfinados aquellos con estadio patológico \leq pT2c. También han sido considerados tumores insignificantes según la definición clásica (como enfermedad organoconfinada, Score Gleason menor o igual a 6 en ausencia de patrones Gleason 4 o 5, volumen tumoral menor de 0.5 cm³), y según la definición liberal (enfermedad organoconfinada, Score Gleason menor o igual a 6, independientemente del volumen tumoral).

2.7. Seguimiento clínico.

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

3. Recogida de datos y definición de variables.

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

Las variables recogidas fueron las siguientes:

- Número de historia clínica, utilizada como dato identificativo de cada caso.
- Edad al momento del diagnóstico, datada en todos los pacientes en el momento de la biopsia.
- PSA preoperatorio, expresado en ng/ml; obtenido previamente a la realización de la biopsia prostática.
- Densidad de PSA: cociente resultante del PSA preoperatorio entre el volumen prostático estimado mediante ecografía transrectal.
- Volumen prostático expresado en cc y medido mediante ecografía transrectal en el momento de la biopsia.
- Estadio clínico obtenido tras exploración mediante tacto rectal. Se clasificaron a los casos en función del mismo en tumores palpables (T2-T3) o tumores no palpables (T1c).
- Número de cilindros tomados por procedimiento, como ya se ha especificado, desde Febrero del 2004 hasta Junio de 2006 la biopsia prostática se realizó mediante técnica de sextantes, obteniéndose un total de 6 cilindros prostáticos. A partir de tal fecha se realizó protocolo de biopsia lateralizada obteniéndose un total de 12-14 cilindros.
- Número de cilindros afectados
- Longitud en milímetros de los cilindros

- Afectación en porcentaje de los cilindros
- Afectación en milímetros de los cilindros
- Patrones y Score Gleason en cilindros biopsiados (los que anteriormente fueron informados acorde a estadificación Gleason antigua, se reevaluaron acorde a las recomendaciones ISUP 2014).
- Fecha intervención de todos los pacientes incluidos
- Estadío patológico pieza quirúrgica acorde al sistema de estadificación TNM 2010.
- Patrones y Score Gleason pieza quirúrgica (igualmente reevaluados acorde a recomendaciones ISUP 2014)
- Tumor insignificante según definición clásica de Epstein: enfermedad organoconfinada, Score Gleason menor o igual a 6 en ausencia de patrones Gleason 4 o 5, volumen tumoral menor de 0.5 cm³
- Tumor insignificante según definición liberal de Epstein: enfermedad organoconfinada, Score Gleason menor o igual a 6, independientemente del volumen tumoral
- Enfermedad órgano-confinada: estadio patológico \leq pT2c
- Márgenes quirúrgicos positivos (presencia o ausencia), definiéndose como tal la presencia de cáncer en el borde tintando de la pieza quirúrgica de prostatectomía. Pudimos especificar su localización gracias al protocolo de tallado de la pieza de prostatectomía en el que se tintan sus bordes como ya se ha detallado anteriormente.
- Invasión de vesículas seminales (presencia o ausencia) definida como afectación tumoral del estroma.
- Invasión perineural y/o linfo-vascular. Definida como presencia/ausencia de infiltración del tejido perineural o linfovascular en los especímenes de la pieza quirúrgica.
- Tiempo medio de seguimiento de cada caso en nuestra cohorte.

- Progresión bioquímica. Definida como la aparición de cifras de PSA \geq 0,20 ng/ml en dos determinaciones consecutivas tras cirugía radical.
- Tiempo hasta la recidiva: definido como el tiempo transcurrido desde la intervención quirúrgica hasta que el paciente cumple criterios de recidiva bioquímica.
- Progresión metastásica: definida como la aparición de metástasis óseas, viscerales o ganglionares extra-regionales tras cirugía radical.
- Mortalidad cáncer-específica: fallecimientos debidos al CaP
- Mortalidad global: fallecimientos por todas las causas

Criterios de inclusión

Seleccionamos, de nuestra serie global de 300 pacientes, aquellos con estadio clínico T1c cuyas biopsias de próstata reunieron los criterios de Epstein predictores de tumor clínicamente insignificante (PSAD $<$ 0,15 ng/ml, Gleason \leq 6 en ausencia de patrones 4 o 5, $<$ de 3 cilindros afectados, $<$ 50% de afectación por cada cilindro).

Criterios de exclusión

Se excluyeron a aquellos pacientes a los cuales se habían realizado biopsias anteriores, aquellos con estadio clínico T2, aquellos cuyo PSAD \geq 0,15 ng/ml, con más de 2 cilindros afectados, o un porcentaje mayor de afectación al 50% en cualquiera de ellos.

4. Análisis estadístico

La serie consta de 300 pacientes que se han introducido en una base de datos confeccionada confeccionada mediante software SPSS 22.0.0 incluyendo un total de 50 variables (incluyendo variables dependientes o de resultado, variables independientes y los subgrupos de cada uno de ellas) referentes al paciente, neoplasia y estudio inmunohistoquímico de las biopsias y piezas quirúrgicas, así como del tratamiento quirúrgico realizado. Los datos recabados

se procesaron mediante el programa SPSS 22.0.0 para su análisis estadístico.

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

Posteriormente, mediante aplicación de métodos estadísticos bivariantes, se asociaron las distintas variables entre sí con el objeto de conocer la interrelación entre las variables dependientes y las variables pronósticas a estudio. Las variables cualitativas se evaluaron por medio de tablas de contingencia, aplicando el test de Chi-cuadrado o mediante la prueba del estadístico exacto de Fisher, considerando siempre que las celdas tuviesen una frecuencia esperada mayor de 5 (porcentaje inferior al 30%). En las variables cuantitativas, para comparar la igualdad o no de los valores en los grupos analizados, se comprobó previamente la normalidad e igualdad de la varianza. Si se aceptaba la hipótesis nula (de igualdad de estadísticos), se aplicó el test de la T de Student (en todos los casos la variable categórica tenía dos grupos). Del mismo modo, para establecer la correlación entre variables continuas se empleó el coeficiente de Pearson. En todos los casos, se tomó como valor estadísticamente significativo $p < 0.05$ o nivel de confianza del 95%. Para la generación de los modelos multivariantes se realizaron regresión logística binaria con evaluación de los modelos mediante calibración (Hosmer-Lemeshow).

IV. RESULTADOS

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA COHORTE

Los datos proceden de un total de 300 pacientes sometidos a PR, desde Febrero del 2004 hasta Octubre del 2010. La mediana de seguimiento ha sido de 95 meses (66-140).

Inicialmente seleccionamos de dicha cohorte 55 pacientes que reunían los factores predictores de tumor insignificante preoperatorios. Durante la reevaluación histopatológica de los cilindros de biopsia de dichos casos, se desestimaron 7 por no reunir las características necesarias predictoras de tumor insignificante según los criterios de Epstein, a continuación se detallan:

1 caso: Gleason 6 (3+3) en 3 cilindros y en uno de ellos > 60%

1 caso: 3 cilindros afectados

1 caso: afectación del 60%

4 casos: aparición patrón de Gleason 4

Por tanto, finalmente 48 pacientes reunieron los factores predictores de tumor insignificante preoperatorios.

A continuación se muestra, mediante tablas, el análisis descriptivo de los datos pertenecientes a dicha muestra.

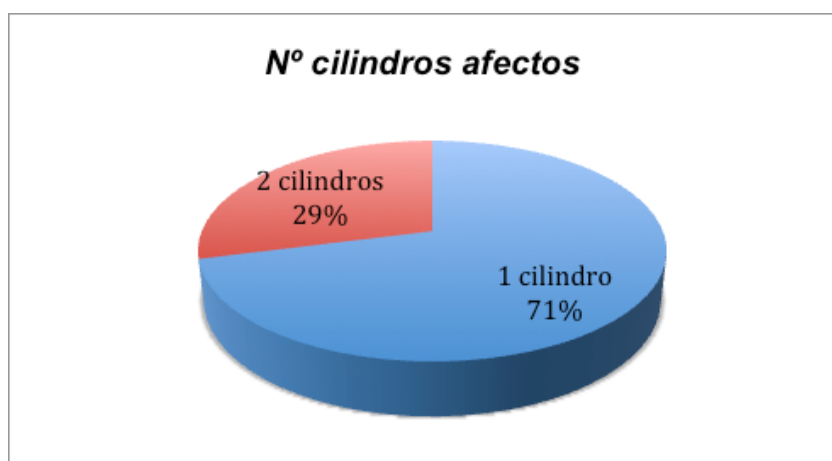
1.1. VARIABLES PREOPERATORIAS CLÍNICAS

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EDAD	48	25	46	71	61,42	5,573
PSA	48	12,0	3,0	15,0	6,708	2,7400
PSAD	48	,12	,03	,15	,1054	,02617
VOL PR	48	308	27	335	65,25	44,677

1.2. VARIABLES PREOPERATORIAS HISTOPATOLÓGICAS Y MORFOMÉTRICAS

▪ Número de cilindros afectados

De la muestra de 48 pacientes, 34 presentaron afectación de un solo cilindro (70,8%), y 14 presentaron 2 cilindros afectados (29,2%).



▪ Porcentaje de afectación de los cilindros de biopsia

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media
% CIL Pre-reevaluacion	48	2,000	50,000	14,41667	11,087339
% CIL Post-reevaluación	48	1,800	49,200	17,41667	13,089338

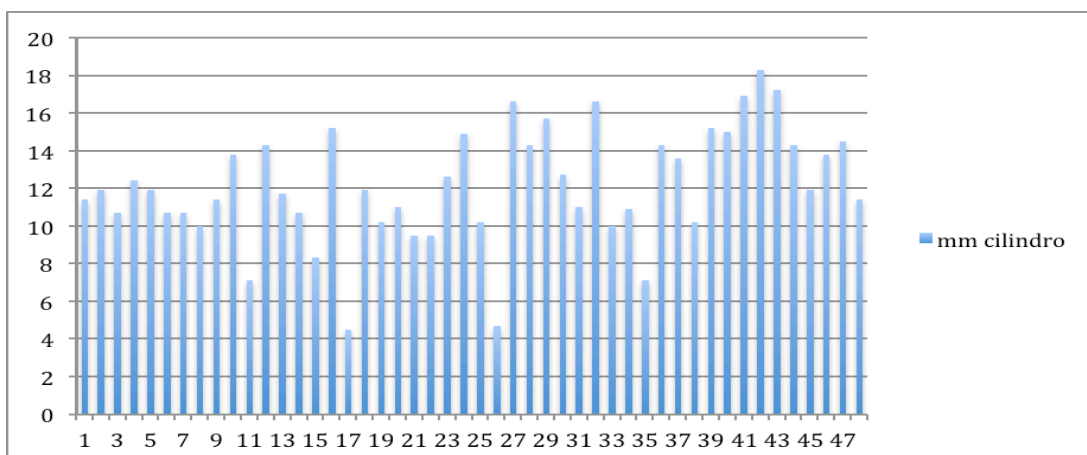
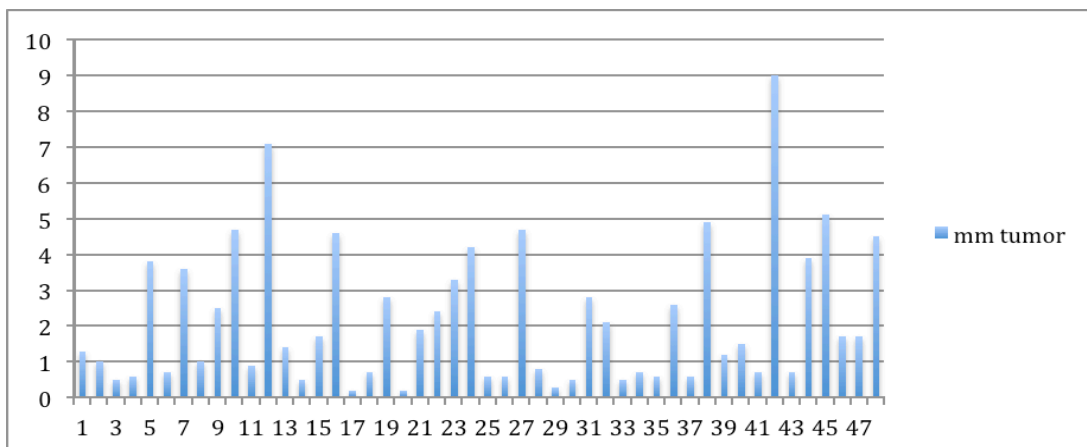
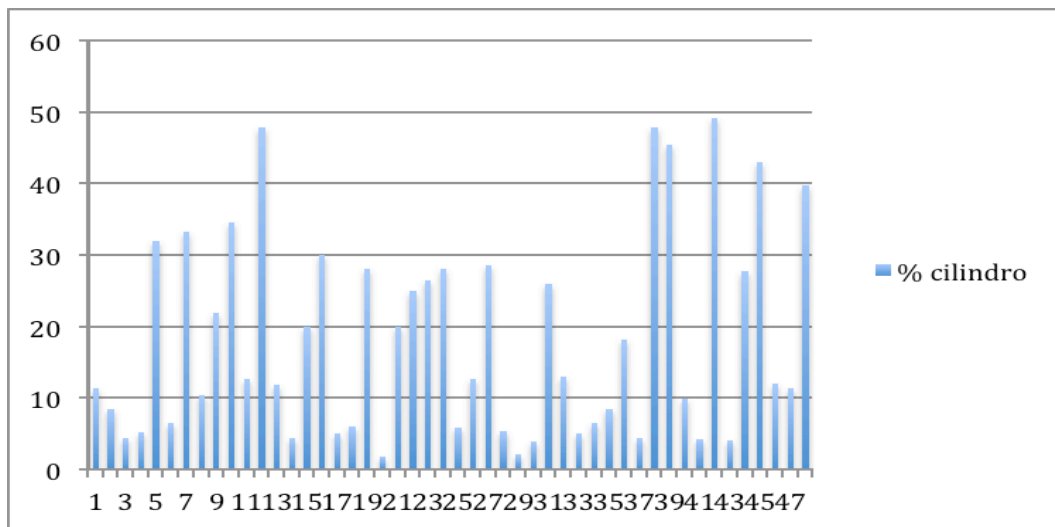
▪ Longitud de los cilindros y longitud de afectación tumoral en los mismos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
mm CIL	48	4,50000	18,30000	12,1354167	3,03311437
mm TUM	48	,20000	9,00000	2,2606250	1,92941222

En cuanto a la longitud de los cilindros podemos observar el amplio rango que podemos encontrar; en la siguiente tabla se detallan todas las longitudes medidas en la muestra, dando cuenta, de nuevo, de su gran variabilidad.

		mm CIL			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	4,50000	1	2,1	2,1	2,1
	4,70000	1	2,1	2,1	4,2
	7,10000	2	4,2	4,2	8,3
	8,30000	1	2,1	2,1	10,4
	9,50000	2	4,2	4,2	14,6
	10,00000	2	4,2	4,2	18,8
	10,20000	3	6,3	6,3	25,0
	10,70000	4	8,3	8,3	33,3
	10,90000	1	2,1	2,1	35,4
	11,00000	2	4,2	4,2	39,6
	11,40000	3	6,3	6,3	45,8
	11,70000	1	2,1	2,1	47,9
	11,90000	4	8,3	8,3	56,3
	12,40000	1	2,1	2,1	58,3
	12,60000	1	2,1	2,1	60,4
	12,70000	1	2,1	2,1	62,5
	13,60000	1	2,1	2,1	64,6
	13,80000	2	4,2	4,2	68,8
	14,20000	1	2,1	2,1	70,8
	14,30000	3	6,3	6,3	77,1
	14,50000	1	2,1	2,1	79,2
	14,90000	1	2,1	2,1	81,3
	15,00000	1	2,1	2,1	83,3
	15,20000	2	4,2	4,2	87,5
	15,70000	1	2,1	2,1	89,6
	16,60000	2	4,2	4,2	93,8
	16,90000	1	2,1	2,1	95,8
	17,10000	1	2,1	2,1	97,9
	18,30000	1	2,1	2,1	100,0
	Total	48	100,0	100,0	

- Diagramas de barras para las variables Afectación del cilindro medida en porcentaje, Afectación medida en milímetros y Longitud total de los cilindros.



- **Score Gleason en cilindros de biopsia pre-reevaluación**

		Frecuencia	Porcentaje
Score Gleason	2+2	2	4,2
	2+3	10	20,8
	3+2	4	8,3
	3+3	32	66,7
	Total	48	100,0

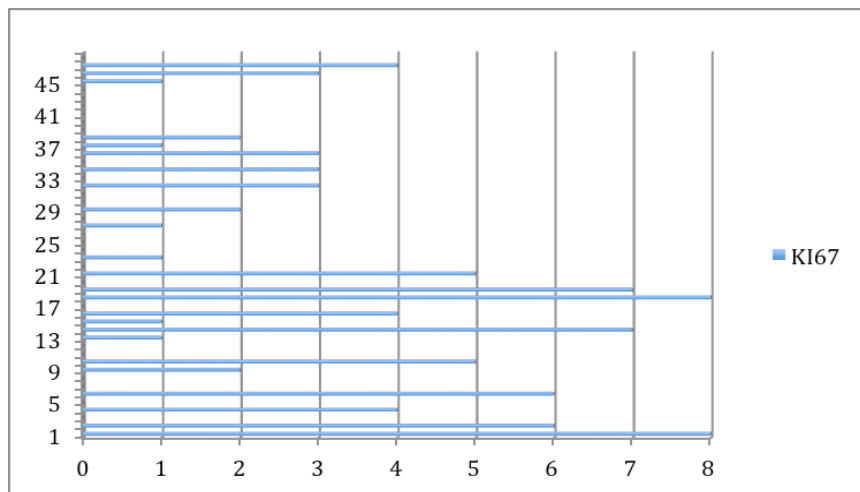
- **Score Gleason en cilindros de biopsia post-reevaluación**

Tras la posterior reevaluación todos los casos fueron reclasificados acorde con las recomendaciones de ISUP 2014, por lo que todos resultaron en biopsia Score Gleason 6 (3+3).

1.3. VARIABLES PREOPERATORIAS MOLECULARES

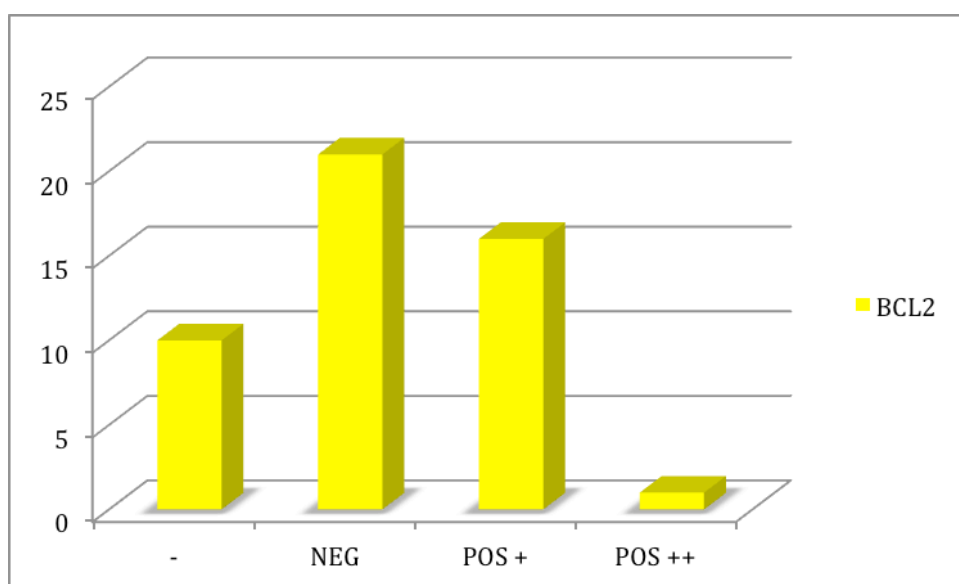
- El índice de proliferación celular **Ki-67** fue posible determinarlo en 39 de los 48 pacientes.

	N	Mínimo	Máximo	Media
KI67(MAX)	39	,000	11,500	4,500



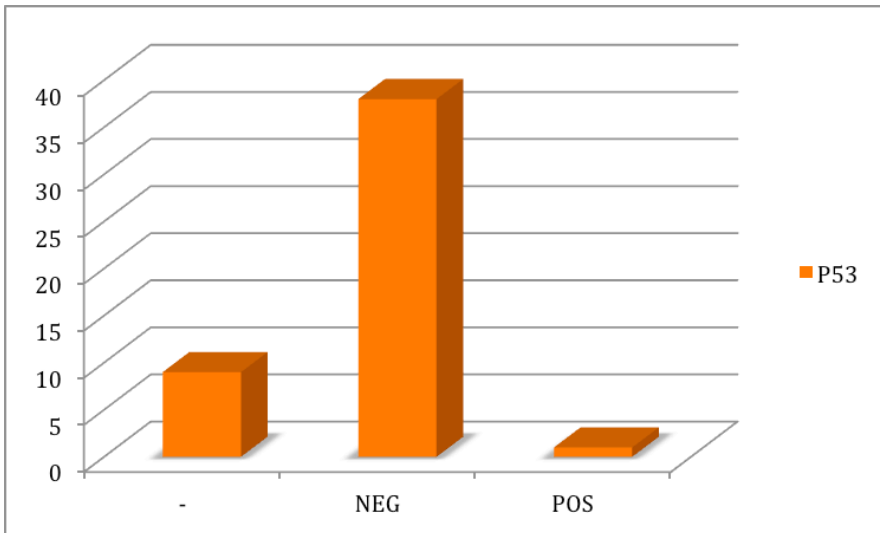
- **BCL2** resultó negativo en 21 casos, positivo + en 16 casos, positivo ++ en 1 caso, y no valorable en 10 casos.

BCL2(MAX)		
	Frecuencia	Porcentaje
Válidos -	10	20,8
NEG	21	43,8
POS +	16	33,3
POS ++	1	2,1
Total	48	100,0



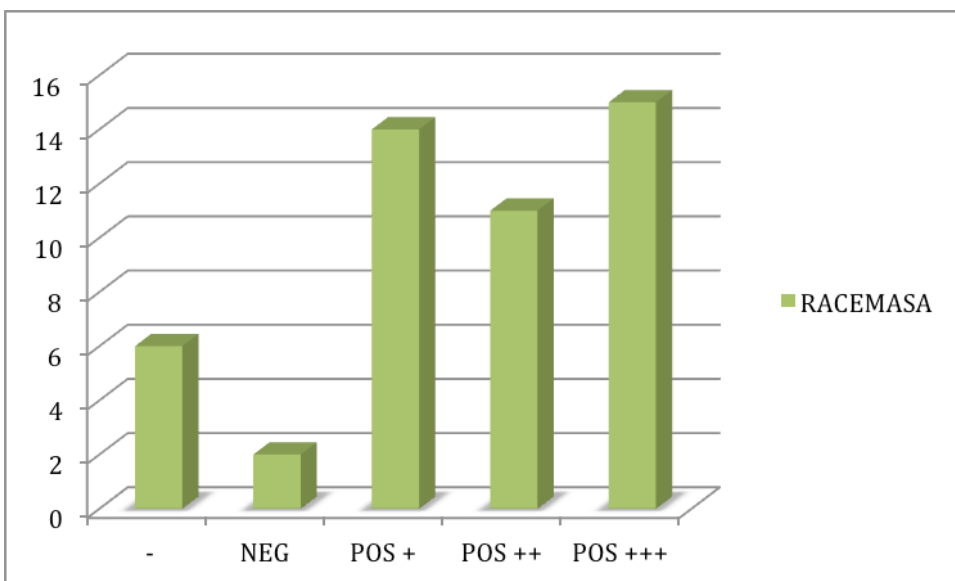
- **P53** resultó no valorable en 9 casos, negativo en 38 casos, y positivo en tan sólo 1 caso.

P53(MAX)		
	Frecuencia	Porcentaje
Válidos -	9	18,8
NEG	38	79,2
POS +	1	2,1
Total	48	100,0



- **Racemasa** resultó en 6 casos no medible, 2 casos negativos, 14 casos positivo +, 11 casos positivo ++, y 15 casos positivo +++.

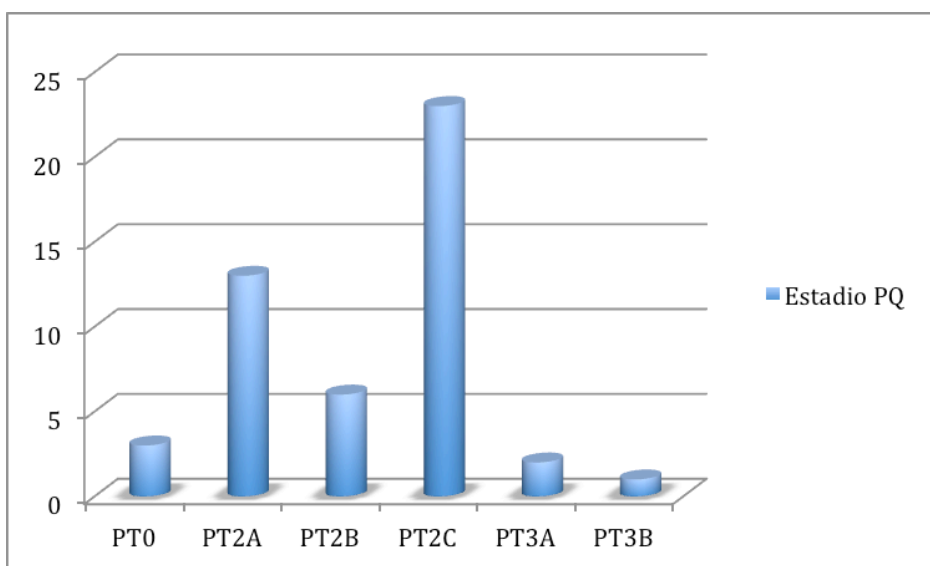
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	-	6	12,5
	NEG	2	4,2
	POS +	14	29,2
	POS ++	11	22,9
	POS +++	15	31,3
	Total	48	100,0



1.4. VARIABLES POST-OPERATORIAS HISTOPATOLÓGICAS Y MORFOMÉTRICAS

▪ Estadio patológico en la pieza de prostatectomía

		EST PQ	
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	PT0	3	6,3
	PT2A	13	27,1
	PT2B	6	12,5
	PT2C	23	47,9
	PT3A	2	4,2
	PT3B	1	2,1
	Total	48	100,0

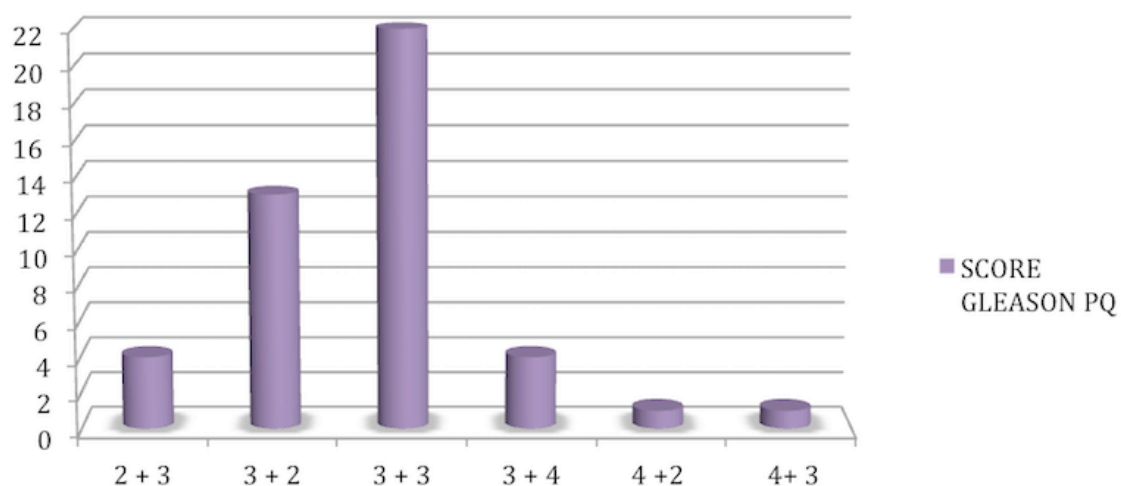


▪ Invasión de vesículas seminales

INV VVSS		Frecuencia	Porcentaje
Válido	no	47	97,9
	si	1	2,1
	Total	48	100,0

▪ **Score Gleason en la pieza de prostatectomía.**

		GL PQ			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido		3	6,3	6,3	6,3
	2+3	4	8,3	8,3	14,6
	3+2	13	27,1	27,1	41,7
	3+3	22	45,8	45,8	87,5
	3+4	4	8,3	8,3	95,8
	4+2	1	2,1	2,1	97,9
	4+3	1	2,1	2,1	100,0
	Total	48	100,0	100,0	



▪ **Márgenes quirúrgicos positivos y localización de los mismos**

		MÁRGENES	
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	NEGATIVO	39	81,3
	POSITIVO	9	18,8
	Total	48	100,0

LOCALIZACIÓN DE MÁRGENES

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos	39	81,3
ANTERIOR	2	4,2
APEX	4	8,3
IZQUIERDO	3	6,3
Total	48	100,0

▪ Invasión perineural

INVASIÓN PERINEURAL

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos NO	38	79,2
SI	10	20,8
Total	48	100,0

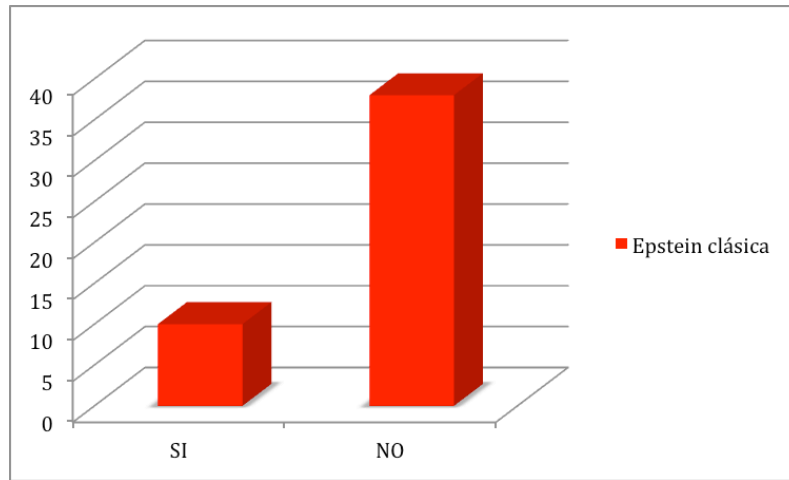
▪ Invasión linfovascular

INV LINFOVASC	Frecuencia	Porcentaje
Válido NO	47	97,9
SI	1	2,1
Total	48	100,0

- **Tumores insignificantes según definición clásica de Epstein** (enfermedad organoconfinada, tumor menor de 0,5cc, Gleason menor o igual a 6 en ausencia de patrones 4 o 5) **en pieza de prostatectomía.**

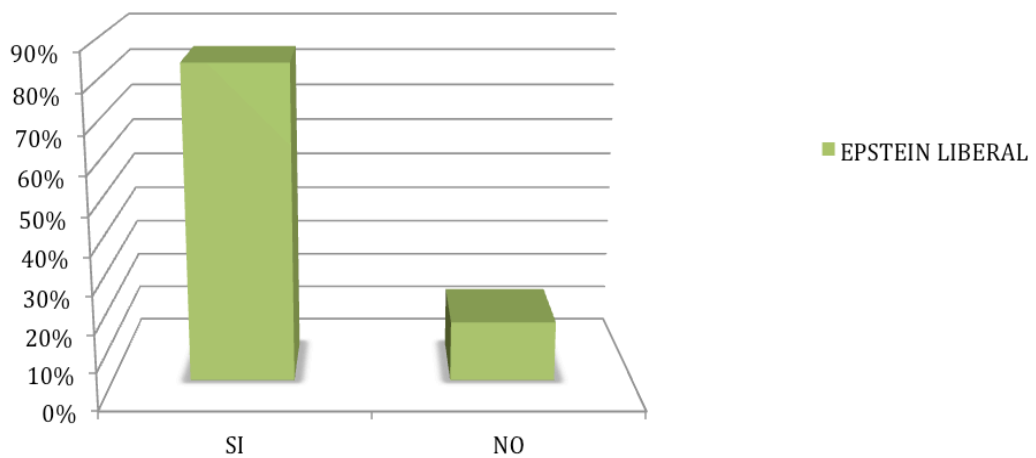
EPSTEIN CLÁSICA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido NO	38	79,2	79,2	79,2
SI	10	20,8	20,8	100,0
Total	48	100,0	100,0	



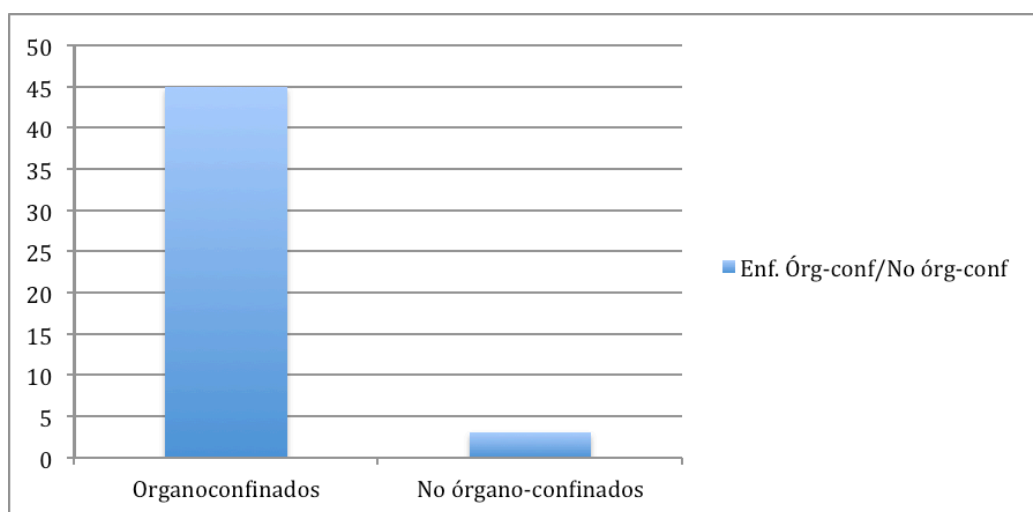
- **Tumores insignificantes según definición liberal de Epstein (enfermedad organoconfinada, Gleason menor o igual a 6, cualquier volumen tumoral) en pieza de prostatectomía.**

		EPSTEIN LIBERAL			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	8	16,7	16,7	16,7
	SI	40	83,3	83,3	100,0
	Total	48	100,0	100,0	



- Tumores **organoconfinados** (PT0-PT2C) en la pieza de prostatectomía.

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	ENF.ORGANOCONFINADA	45	93,8
	ENF.NO ORGANOCONFINADA	3	6,2
	Total	48	100,0



- Tumor insignificante en Pieza Quirúrgica: **CATEGORÍAS**

Tumor insignificante en PQ: Categorías

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Epstein clásica	10	20,8	20,8	20,8
	Epstein liberal	30	62,5	62,5	83,3
	Órgano-confinación	5	10,4	10,4	93,8
	NO Órgano-confinación	3	6,3	6,3	100,0
	Total	48	100,0	100,0	

1.5. VARIABLES POST-OPERATORIAS CLÍNICAS

▪ Progresión bioquímica

		PROGRESIÓN BIOQUÍMICA	
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	NO	46	95,8
	SI	2	4,2
	Total	48	100,0

- De los 2 pacientes que han presentado progresión bioquímica, uno de ellos lo hizo a los 72 meses y el otro a los 11 meses tras la PR, respectivamente.

- Encontramos en nuestra serie, por tanto, una supervivencia libre de recidiva del 95'8%

- **Progresión metastásica:** ninguno de los pacientes ha desarrollado metástasis a lo largo del seguimiento.
- **Mortalidad global y cáncer específica:** ninguno de los pacientes ha fallecido a lo largo del seguimiento.

1.6. VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LOS CRITERIOS DE EPSTEIN EN BTRP

- PARA TUMOR INSIGNIFICANTE SEGÚN DEFINICIÓN CLÁSICA DE EPSTEIN

CLÁSICO	Enfermo	Sano	
Positivo	VP 10	FP 38	48
Negativo	FN 15	VN 237	252
	25	275	300

SENSIBILIDAD	40%
ESPECIFICIDAD	86%
VPP	20%
VPN	94%

- PARA TUMOR INSIGNIFICANTE SEGÚN DEFINICIÓN LIBERAL DE EPSTEIN

LIBERAL	Enfermo	Sano	
Positivo	VP 40	FP 8	48
Negativo	FN 111	VN 141	252
	151	149	300

SENSIBILIDAD	26%
ESPECIFICIDAD	95%
VPP	83%
VPN	56%

▪ PARA ENFERMEDAD ÓRGANO-CONFINADA

ÓRGANOCONF	Enfermo	Sano	
Positivo	VP 45	FP 3	48
Negativo	FN 59	VN 193	252
	104	196	300

SENS	43%
ESP	98%
VPP	93%
VPN	76%

2. ANÁLISIS INFERENCIAL DE LA COHORTE

2.1. Asociación entre variables clínicas prequirúrgicas y hallazgos en la pieza de PR. Análisis bivariante.

- ✓ Asociación entre edad, PSA preoperatorio, densidad de PSA y volumen prostático con Tumor clínicamente insignificante en pieza de PR según definición clásica de Epstein.

Estadísticas de grupo					
	EPSTEIN CLAS	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
EDAD	NO	38	62,05	5,296	,859
	SI	7	58,57	6,925	2,617
PSA	NO	38	6,37894736800	2,33066025800	,378083019000
	SI	7	6,14285714300	2,64566131800	,999965986000
VOL PR	NO	38	65,037	48,3934	7,8504
	SI	7	56,429	27,4400	10,3713
PSAD	NO	38	,103947368000	,027067430700	,004390917070
	SI	7	,107142857000	,017994708200	,006801360410

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias	
		F	Sig.	t	gl
EDAD	Se asumen varianzas iguales	1,104	,299	1,524	43
	No se asumen varianzas iguales			1,264	7,349
PSA	Se asumen varianzas iguales	,009	,924	,241	43
	No se asumen varianzas iguales			,221	7,812
VOL PR	Se asumen varianzas iguales	,050	,824	,455	43
	No se asumen varianzas iguales			,662	14,095
PSAD	Se asumen varianzas iguales	2,286	,138	-,299	43
	No se asumen varianzas iguales			-,395	11,714

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias		
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar
EDAD	Se asumen varianzas iguales	,135	3,481	2,284
	No se asumen varianzas iguales	,245	3,481	2,755
PSA	Se asumen varianzas iguales	,810	,236090226	,977725053
	No se asumen varianzas iguales	,831	,236090226	1,06905507
VOL PR	Se asumen varianzas iguales	,652	8,6083	18,9389
	No se asumen varianzas iguales	,519	8,6083	13,0075
PSAD	Se asumen varianzas iguales	,766	-,00319549	,010690792
	No se asumen varianzas iguales	,700	-,00319549	,008095595

El análisis bivalente no muestra asociación entre las variables clínicas prequirúrgicas y la presencia de tumor clínicamente insignificante según la definición clásica de Epstein en la pieza de prostatectomía.

- ✓ Asociación entre edad, PSA preoperatorio, densidad de PSA y volumen prostático con Tumor clínicamente insignificante en pieza de PR según definición liberal de Epstein.

Estadísticas de grupo

	EPSTEIN LIBER	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
EDAD	NO	8	61,63	5,878	2,078
	SI	37	61,49	5,665	,931
PSA	NO	8	5,23750000000	3,09651301600	1,09478267600
	SI	37	6,36486486500	2,21161281200	,363586907000
VOL PR	NO	8	53,175	23,8463	8,4309
	SI	37	65,973	49,0320	8,0608
PSAD	NO	8	,112500000000	,014880476200	,005261042810
	SI	37	,102702703000	,027350467100	,004496389090

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias	
		F	Sig.	t	gl
EDAD	Se asumen varianzas iguales	,036	,850	,062	43
	No se asumen varianzas iguales			,061	10,015
PSA	Se asumen varianzas iguales	,908	,346	-,137	43
	No se asumen varianzas iguales			-,110	8,609
VOL PR	Se asumen varianzas iguales	,122	,729	-,715	43
	No se asumen varianzas iguales			-1,097	22,062
PSAD	Se asumen varianzas iguales	3,122	,084	,976	43
	No se asumen varianzas iguales			1,416	18,991

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias		
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar
EDAD	Se asumen varianzas iguales	,951	,139	2,223
	No se asumen varianzas iguales	,953	,139	2,277
PSA	Se asumen varianzas iguales	,891	-,12736486	,927279596
	No se asumen varianzas iguales	,915	-,12736486	1,15357902
VOL PR	Se asumen varianzas iguales	,478	-12,7980	17,8904
	No se asumen varianzas iguales	,284	-12,7980	11,6644
PSAD	Se asumen varianzas iguales	,334	,009797297	,010034462
	No se asumen varianzas iguales	,173	,009797297	,006920700

El análisis bivariante no muestra asociación entre las variables clínicas prequirúrgicas y la presencia de tumor clínicamente insignificante según la definición liberal de Epstein en la pieza de prostatectomía.

- ✓ Asociación entre edad, PSA preoperatorio, densidad de PSA y volumen prostático con Enfermedad órganoconfinada.

Estadísticas de grupo					
	Organosconfinación	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
EDAD	NO	3	66,33	,577	,333
	SI	45	61,09	5,604	,835
PSA	NO	3	8,46666666700	4,61771949500	2,66604159300
	SI	45	6,591111111100	2,61254162400	,389454711000
VOL PR	NO	3	72,667	32,0208	18,4872
	SI	45	64,764	45,6236	6,8012
PSAD	NO	3	,106666667000	,011547005400	,006666666670
	SI	45	,105333333000	,026934263400	,004015122930

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias	
		F	Sig.	t	gl
EDAD	Se asumen varianzas iguales	4,168	,047	1,604	46
	No se asumen varianzas iguales			5,831	37,956
PSA	Se asumen varianzas iguales	1,496	,228	1,152	46
	No se asumen varianzas iguales			,696	2,086
VOL PR	Se asumen varianzas iguales	,003	,957	,294	46
	No se asumen varianzas iguales			,401	2,576
PSAD	Se asumen varianzas iguales	2,221	,143	,085	46
	No se asumen varianzas iguales			,171	3,692

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias		
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar
EDAD	Se asumen varianzas iguales	,115	5,244	3,269
	No se asumen varianzas iguales	,000	5,244	,899
PSA	Se asumen varianzas iguales	,255	1,87555556	1,62816541
	No se asumen varianzas iguales	,556	1,87555556	2,69433716
VOL PR	Se asumen varianzas iguales	,770	7,9022	26,9029
	No se asumen varianzas iguales	,719	7,9022	19,6986
PSAD	Se asumen varianzas iguales	,933	,001333333	,015772946
	No se asumen varianzas iguales	,873	,001333333	,007782394

La EDAD muestra una asociación significativa con la Enfermedad órgano-confinada ($p = 0'000$), observando como los tumores órgano-confinados tienen una media de edad menor que los no órgano-confinados (61'09 vs 66'33).

- ✓ Asociación entre edad, PSA preoperatorio, densidad de PSA y volumen prostático con Invasión perineural.

Estadísticas de grupo					
	INV PERIN	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
EDAD	NO	35	61,69	5,671	,959
	SI	10	60,90	5,763	1,822
PSA	NO	35	6,39142857100	2,31788080600	,391793365000
	SI	10	6,17000000000	2,58759862900	,818270534000
VOL PR	NO	35	59,897	20,3786	3,4446
	SI	10	77,000	91,4160	28,9083
PSAD	NO	35	,104857143000	,023685616000	,004003599820
	SI	10	,103000000000	,033349995800	,010546194700

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias	
		F	Sig.	t	gl
EDAD	Se asumen varianzas iguales	,013	,911	,385	43
	No se asumen varianzas iguales			,382	14,378
PSA	Se asumen varianzas iguales	,004	,952	,260	43
	No se asumen varianzas iguales			,244	13,413
VOL PR	Se asumen varianzas iguales	7,733	,008	-1,046	43
	No se asumen varianzas iguales			-,587	9,257
PSAD	Se asumen varianzas iguales	1,505	,227	,199	43
	No se asumen varianzas iguales			,165	11,717

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias		
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar
EDAD	Se asumen varianzas iguales	,702	,786	2,040
	No se asumen varianzas iguales	,708	,786	2,059
PSA	Se asumen varianzas iguales	,796	,221428571	,852269953
	No se asumen varianzas iguales	,811	,221428571	,907231342
VOL PR	Se asumen varianzas iguales	,301	-17,1029	16,3433
	No se asumen varianzas iguales	,571	-17,1029	29,1128
PSAD	Se asumen varianzas iguales	,843	,001857143	,009325394
	No se asumen varianzas iguales	,872	,001857143	,011280560

El análisis bivalente no muestra asociación entre las variables clínicas prequirúrgicas y la presencia de invasión perineural en la pieza de prostatectomía.

2.2. Asociación entre parámetros histopatológicos y morfométricos prequirúrgicos y hallazgos en la pieza de PR. Análisis bivalente.

- ✓ Asociación entre Score Gleason de la biopsia transrectal de próstata (post-reevaluación) con Score Gleason de la pieza de prostatectomía (PQ).

		Score Gleason BTRP * Score Gleason PQ							
		GL PQ							
		pT0	2+3	3+2	3+3	3+4	4+2	4+3	Total
Score Gleason BTRP	6	3	4	13	22	4	1	1	48
Total		3	4	13	22	4	1	1	48

La BTRP sólo infragradó el Score Gleason de la pieza en 5 casos, es decir en un 10%, con solo dos casos en los que el patrón predominante fue el 4.

- ✓ *Asociación entre N° de cilindros afectados y Tumor clínicamente insignificante en pieza de PR según definición clásica de Epstein, según definición liberal de Epstein, Enfermedad órganoconfinada y presencia de Invasión perineural.*

N° DE CILINDROS AFECTADOS * TUMOR INSIGNIFICANTE EPSTEIN CLÁSICA

Tabla de contingencia N° CIL * EPSTEIN CLASICA

		EPSTEIN CLAS		Total
		NO	SI	
N° CIL	1	27	7	34
	2	11	3	14
Total		38	10	48

Tabla de contingencia

			EPSTEIN CLAS		Total
			NO	SI	
N° CIL D	1	Recuento	27	7	34
		% dentro de N° CIL D	79,4%	20,6%	100,0%
		% dentro de EPSTEIN CLAS	71,1%	70,0%	70,8%
		% del total	56,3%	14,6%	70,8%
	2	Recuento	11	3	14
		% dentro de N° CIL D	78,6%	21,4%	100,0%
		% dentro de EPSTEIN CLAS	28,9%	30,0%	29,2%
		% del total	22,9%	6,3%	29,2%
Total		Recuento	38	10	48
		% dentro de N° CIL D	79,2%	20,8%	100,0%
		% dentro de EPSTEIN CLAS	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	79,2%	20,8%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,004 ^a	1	,948		
Corrección por continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,004	1	,948		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,615
N de casos válidos	48				

a. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,92.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

No existe asociación significativa entre el número de cilindros afectados y la presencia de tumor insignificante según definición clásica de Epstein en pieza de PR (Chi cuadrado $p=0,94$.)

Nº DE CILINDROS AFECTADOS * EPSTEIN LIBER

Tabla de contingencia Nº CIL * EPSTEIN LIBER

Recuento

		EPSTEIN LIBER		Total
		NO	SI	
Nº CIL	1	8	26	34
	2	3	11	14
Total		11	37	48

Tabla de contingencia

		EPSTEIN LIBER		Total
		NO	SI	
Nº CIL	1	8	26	34
	Recuento			

	% dentro de N° CIL	23,5%	76,5%	100,0%
	% dentro de EPSTEIN LIBER	72,7%	70,3%	70,8%
	% del total	16,7%	54,2%	70,8%
2	Recuento	3	11	14
	% dentro de N° CIL	21,4%	78,6%	100,0%
	% dentro de EPSTEIN LIBER	27,3%	29,7%	29,2%
	% del total	6,3%	22,9%	29,2%
Total	Recuento	11	37	48
	% dentro de N° CIL	22,9%	77,1%	100,0%
	% dentro de EPSTEIN LIBER	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	22,9%	77,1%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,025 ^a	1	,875		
Corrección por continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,025	1	,874		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,598
N de casos válidos	48				

a. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,21.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

No existe asociación significativa entre el número de cilindros afectados y la presencia de tumor insignificante según definición liberal de Epstein en pieza de PR (Chi cuadrado $p=0,87$.)

Nº DE CILINDROS AFECTADOS * ENFERMEDAD ÓRGANO-CONFINADA

Tabla cruzada Nº CIL *Organoconfinación

Recuento

Nº CIL		Enf. Órgano-confinada		Total
		NO	SI	
1	1	3	31	34
	2	0	14	14
Total		3	45	48

Tabla cruzada Nº CIL *Organoconfinación

Nº CIL			Enf. Órgano-confinada		Total
			NO	SI	
1	Recuento	1	3	31	34
		% dentro de Nº CIL	8,8%	91,2%	100,0%
		% dentro de Organoconfinación	100,0%	68,9%	70,8%
		% del total	6,3%	64,6%	70,8%
2	Recuento	2	0	14	14
		% dentro de Nº CIL	0,0%	100,0%	100,0%
		% dentro de Organoconfinación	0,0%	31,1%	29,2%
		% del total	0,0%	29,2%	29,2%
Total	Recuento	Total	3	45	48
		% dentro de Nº CIL	6,3%	93,8%	100,0%
		% dentro de Organoconfinación	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	6,3%	93,8%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,318 ^a	1	,251		
Corrección de continuidad ^b	,242	1	,623		
Razón de verosimilitud	2,150	1	,143		
Prueba exacta de Fisher				,546	,346
N de casos válidos	48				

No existe asociación significativa entre el número de cilindros afectados y la presencia de Enfermedad órgano-confinada en pieza de PR (Chi cuadrado $p=0,25$.)

Nº DE CILINDROS AFECTADOS * INVASIÓN PERINEURAL

Tabla cruzada INV PERIN*Nº CIL

		Nº CIL		Total	
		1	2		
INV PERIN	NO	Recuento	30	8	38
		% dentro de INV PERIN	78,9%	21,1%	100,0%
		% dentro de Nº CIL	88,2%	57,1%	79,2%
		% del total	62,5%	16,7%	79,2%
	SI	Recuento	4	6	10
		% dentro de INV PERIN	40,0%	60,0%	100,0%
		% dentro de Nº CIL	11,8%	42,9%	20,8%
		% del total	8,3%	12,5%	20,8%
Total	Recuento	34	14	48	
	% dentro de INV PERIN	70,8%	29,2%	100,0%	
	% dentro de Nº CIL	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	70,8%	29,2%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,813 ^a	1	,016		
Corrección de continuidad ^b	4,080	1	,043		
Razón de verosimilitud	5,375	1	,020		
Prueba exacta de Fisher				,045	,025
N de casos válidos	48				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,92.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

El número de cilindros afectados muestra una asociación significativa con la presencia de invasión perineural en la pieza quirúrgica (Chi cuadrado $p=0,016$), observando que el porcentaje de invasión perineural fue menor en el grupo de pacientes con un solo cilindro afectado respecto a los que tuvieron dos cilindros afectados (11,8 vs 42,9%).

- ✓ *Asociación entre Afectación de cilindros en porcentaje y Tumor clínicamente insignificante en pieza de PR según definición clásica de Epstein, según definición liberal de Epstein, Enfermedad órganoconfinada y presencia de Invasión perineural.*

% CILINDROS * EPSTEIN CLÁSICA

Estadísticas de grupo					
	EPSTEIN CLAS	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
% CIL (MAX)	NO	38	14,66	11,928	1,935
	SI	7	12,86	11,127	4,206

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias	
		F	Sig.	t	gl
% CILA(MAX)	Se asumen varianzas iguales	,010	,921	,370	43
	No se asumen varianzas iguales			,389	8,746

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias		
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar
% CILA(MAX)	Se asumen varianzas iguales	,713	1,801	4,862
	No se asumen varianzas iguales	,707	1,801	4,629

No existe asociación significativa entre la afectación del cilindro medida en porcentaje y la presencia de tumor insignificante según definición clásica de Epstein en pieza de PR (p=0,707.)

% CILINDROS * EPSTEIN LIBERAL

Estadísticas de grupo

	EPSTEIN LIBER	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
% CILA(MAX)	NO	8	17,13	16,617	5,875
	SI	37	13,78	10,568	1,737

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias	
		F	Sig.	t	gl
% CILA(MAX)	Se asumen varianzas iguales	3,977	,053	,728	43
	No se asumen varianzas iguales			,545	8,265

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias		
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar
% CILA(MAX)	Se asumen varianzas iguales	,470	3,341	4,588
	No se asumen varianzas iguales	,600	3,341	6,126

No existe asociación significativa entre afectación del cilindro medida en porcentaje y la presencia de tumor insignificante según definición liberal de Epstein en pieza de PR (Chi cuadrado $p=0,47$.)

% CILINDROS * ENFERMEDAD ÓRGANOCONFINADA

Estadísticas de grupo

	Organocoñinación	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
% CILA(MAX)	NO	3	6,67	2,887	1,667
	SI	45	14,49	11,685	1,742

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias	
		F	Sig.	t	gl
% CILA(MAX)	Se asumen varianzas iguales	2,000	,164	-1,146	46
	No se asumen varianzas iguales			-3,245	8,305

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias		
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar
% CILA(MAX)	Se asumen varianzas iguales	,258	-7,822	6,824
	No se asumen varianzas iguales	,011	-7,822	2,411

No existe asociación significativa entre afectación del cilindro medida en porcentaje y la presencia de enfermedad órgano-confinada en pieza de PR (Chi cuadrado $p=0,25$.)

% CILINDROS * INVASIÓN PERINEURAL

Estadísticas de grupo					
	INV PERIN	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
% CILD(MAX)	NO	13	22,00	10,360	2,873
	SI	2	17,00	15,556	11,000

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias	
		F	Sig.	t	gl
% CILD(MAX)	Se asumen varianzas iguales	,445	,517	,607	13
	No se asumen varianzas iguales			,440	1,141

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias		
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar
% CILD(MAX)	Se asumen varianzas iguales	,554	5,000	8,240
	No se asumen varianzas iguales	,729	5,000	11,369

No existe asociación significativa entre afectación del cilindro medida en porcentaje y la presencia de invasión perineural en pieza de PR (Chi cuadrado $p=0,55$.)

- ✓ *Asociación entre Afectación de cilindros en milímetros y Tumor clínicamente insignificante en pieza de PR según definición clásica de Epstein, según definición liberal de Epstein, Enfermedad órganoconfinada y presencia de Invasión perineural.*

TUMOR MM CIL * EPSTEIN CLÁSICA

		Estadísticas de grupo			
	EPSTEIN CLAS	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Tumor en mm	NO	38	2,2947	1,99769	,32407
	SI	7	2,1143	2,05136	,77534

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias	
		F	Sig.	t	gl
Tumor en mm	Se asumen varianzas iguales	,176	,677	,219	43
	No se asumen varianzas iguales			,215	8,239

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias		
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar
Tumor en mm	Se asumen varianzas iguales	,828	,18045	,82478
	No se asumen varianzas iguales	,835	,18045	,84034

No existe asociación significativa entre la afectación del cilindro medida en milímetros y la presencia de tumor insignificante según definición clásica de Epstein en pieza de PR (p=0,828.)

TUMOR MM CIL * EPSTEIN LIBERAL

		Estadísticas de grupo				
		EPSTEIN LIBER	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Tumor en mm	NO		8	1,7250	1,60779	,56844
	SI		37	2,3838	2,05582	,33797

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias	
		F	Sig.	t	gl
Tumor en mm	Se asumen varianzas iguales	,677	,415	-,849	43
	No se asumen varianzas iguales			-,996	12,520

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias		
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar
Tumor en mm	Se asumen varianzas iguales	,401	-,65878	,77582
	No se asumen varianzas iguales	,338	-,65878	,66133

No existe asociación significativa entre la afectación del cilindro medida en milímetros y la presencia de tumor insignificante según definición liberal de Epstein en pieza de PR (p=0,401.)

TUMOR MM CIL * ENFERMEDAD ÓRGANOCONFINADA

		Estadísticas de grupo			
	Organocofinación	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Tumor en mm	NO	3	,8333	,60277	,34801
	SI	45	2,2533	1,98981	,29662

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias	
		F	Sig.	t	gl
Tumor en mm	Se asumen varianzas iguales	2,725	,106	-1,130	42
	No se asumen varianzas iguales			-2,828	6,317

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias		
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar
Tumor en mm	Se asumen varianzas iguales	,265	-1,32276	1,17024
	No se asumen varianzas iguales	,028	-1,32276	,46766

No existe asociación significativa entre la afectación del cilindro medida en milímetros y la presencia de enfermedad órgano-confinada en la pieza de PR (p=0,265.)

TUMOR MM CIL * INVASIÓN PERINEURAL

Estadísticas de grupo					
	INV PERIN	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Tumor en mm	NO	38	2,1974	2,04179	,33122
	SI	10	2,0400	1,70503	,53918

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias	
		F	Sig.	t	gl
Tumor en mm	Se asumen varianzas iguales	,056	,814	,224	46
	No se asumen varianzas iguales			,249	16,503

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias		
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar
Tumor en mm	Se asumen varianzas iguales	,824	,15737	,70386
	No se asumen varianzas iguales	,807	,15737	,63279

No existe asociación significativa entre la afectación del cilindro medida en milímetros y la presencia de invasión perineural en la pieza de PR ($p=0,824$.)

2.3. Asociación entre marcadores moleculares prequirúrgicos y hallazgos en la pieza de PR. Análisis bivariante.

- ✓ Asociación entre Índice de proliferación Ki 67 y Tumor clínicamente insignificante en pieza de PR según definición clásica de Epstein, según definición liberal de Epstein, Enfermedad órganoconfinada y presencia de Invasión perineural.

KI67 * EPSTEIN CLÁSICA

		Estadísticas de grupo			
	EPSTEIN CLAS	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
KI 67 DEFINITIVO	NO	31	3,6097	2,59774	,46657
	SI	5	3,7200	2,21179	,98914

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la ...
		F	Sig.	t
KI 67 DEFINITIVO	Se asumen varianzas iguales	,468	,498	-,090
	No se asumen varianzas iguales			-,101

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias		
		gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
KI 67 DEFINITIVO	Se asumen varianzas iguales	34	,929	-,11032
	No se asumen varianzas iguales	5,939	,923	-,11032

No existe asociación significativa entre el índice de proliferación Ki-67 y la presencia de tumor insignificante según definición clásica de Epstein en pieza de PR (p=0,929.)

KI67 * EPSTEIN LIBERAL

		Estadísticas de grupo				
		EPSTEIN LIBER	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
KI 67 DEFINITIVO	NO		7	4,1000	4,11542	1,55548
	SI		29	3,5103	2,05710	,38199

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la ...
		F	Sig.	t
KI 67 DEFINITIVO	Se asumen varianzas iguales	7,429	,010	,550
	No se asumen varianzas iguales			,368

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias		
		gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
KI 67 DEFINITIVO	Se asumen varianzas iguales	34	,586	,58966
	No se asumen varianzas iguales	6,740	,724	,58966

No existe asociación significativa entre el índice de proliferación Ki-67 y la presencia de tumor insignificante según definición liberal de Epstein en pieza de PR (p=0,724.)

KI67 * ÓRGANOCONFINACION

Estadísticas de grupo

	Organoconfinación	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
KI 67 DEFINITIVO	NO	2	3,5000	,70711	,50000
	SI	36	2,8056	2,48434	,41406

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la ..
		F	Sig.	t
KI 67 DEFINITIVO	Se asumen varianzas iguales	2,023	,164	-1,855
	No se asumen varianzas iguales			-5,092

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias		
		gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
KI 67 DEFINITIVO	Se asumen varianzas iguales	36	,022	3,30556
	No se asumen varianzas iguales	2,804	,017	3,30556

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias		
		Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
			Inferior	Superior
KI 67 DEFINITIVO	Se asumen varianzas iguales	1,78165	1,30780	6,91891
	No se asumen varianzas iguales	,64919	1,15548	5,45563

El análisis muestra una asociación entre el índice de proliferación Ki67 y la Enfermedad órgano-confinada ($p=0'017$), de tal modo que la media de este índice en el grupo de enfermedad órgano-confinada es menor que el grupo de no órgano-confinados (2'8 vs 3'5).

KI67 * INVASIÓN PERINEURAL

Estadísticas de grupo

	INV PERIN	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
KI 67 DEFINITIVO	NO	31	3,2677	2,18226	,39195
	SI	7	5,2429	3,46596	1,31001

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la ...
		F	Sig.	t
KI 67 DEFINITIVO	Se asumen varianzas iguales	3,360	,075	-1,932
	No se asumen varianzas iguales			-1,444

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias		
		gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
KI 67 DEFINITIVO	Se asumen varianzas iguales	36	,041	1,97512
	No se asumen varianzas iguales	7,111	,191	1,97512

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias		
		Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
			Inferior	Superior
KI 67 DEFINITIVO	Se asumen varianzas iguales	1,02253	1,09866	4,04889
	No se asumen varianzas iguales	1,36739	-1,24805	5,19828

Existe una asociación significativa entre el índice de proliferación Ki67 y la presencia de invasión perineural ($p=0,041$), observando que la media de Ki 67 fue mayor en el grupo que presentó invasión perineural frente al que no la presentó (5'24 vs 3'26).

- ✓ *Asociación entre Bcl2 y Tumor clínicamente insignificante en pieza de PR según definición clásica de Epstein, según definición liberal de Epstein, Enfermedad órganoconfinada y presencia de Invasión perineural.*

BCL2 * EPSTEIN CLASICA

		EPSTEIN CLAS		Total
		NO	SI	
BCL2(MAX) -	Recuento	6	4	10
	% de BCL2(MAX)	60,0%	40,0%	100,0%
	% de EPSTEIN CLAS	15,8%	40,0%	20,8%
	% del total	12,5%	8,3%	20,8%
NEG	Recuento	18	3	21
	% de BCL2(MAX)	85,7%	14,3%	100,0%
	% de EPSTEIN CLAS	47,4%	30,0%	43,8%
	% del total	37,5%	6,3%	43,8%
POS +	Recuento	14	2	16
	% de BCL2(MAX)	87,5%	12,5%	100,0%
	% de EPSTEIN CLAS	36,8%	20,0%	33,3%
	% del total	29,2%	4,2%	33,3%
POS ++	Recuento	0	1	1
	% de BCL2(MAX)	,0%	100,0%	100,0%
	% de EPSTEIN CLAS	,0%	10,0%	2,1%
	% del total	,0%	2,1%	2,1%
Total	Recuento	38	10	48
	% de BCL2(MAX)	79,2%	20,8%	100,0%
	% de EPSTEIN CLAS	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	79,2%	20,8%	100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,247(a)	3	,640
Razón de verosimilitudes	6,385	3	,942
N de casos válidos	48		

Al realizar el análisis bivalente observamos que no existe asociación ($p= 0'64$) entre positividad a Bcl2 y Tumor insignificante según definición clásica de Epstein.

BCL2 * EPSTEIN LIB

			EPSTEIN LIBER		Total
			NO	SI	
BCL2(MAX)	-	Recuento	1	9	10
		% de BCL2(MAX)	10,0%	90,0%	100,0%
		% de EPSTEIN LIBER	12,5%	22,5%	20,8%
		% del total	2,1%	18,8%	20,8%
	NEG	Recuento	4	17	21
		% de BCL2(MAX)	19,0%	81,0%	100,0%
		% de EPSTEIN LIBER	50,0%	42,5%	43,8%
		% del total	8,3%	35,4%	43,8%
	POS +	Recuento	3	13	16
		% de BCL2(MAX)	18,8%	81,3%	100,0%
		% de EPSTEIN LIBER	37,5%	32,5%	33,3%
		% del total	6,3%	27,1%	33,3%
POS ++	Recuento	0	1	1	
	% de BCL2(MAX)	,0%	100,0%	100,0%	
	% de EPSTEIN LIBER	,0%	2,5%	2,1%	
	% del total	,0%	2,1%	2,1%	
Total	Recuento	8	40	48	
	% de BCL2(MAX)	16,7%	83,3%	100,0%	
	% de EPSTEIN LIBER	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	16,7%	83,3%	100,0%	

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,656(a)	3	,884
Razón de verosimilitudes	,859	3	,835
N de casos válidos	48		

Al realizar el análisis bivalente observamos que no existe asociación ($p= 0'88$) entre positividad a Bcl2 y Tumor insignificante según definición liberal de Epstein.

BCL2 * ÓRGANOCONFINACION

Tabla cruzada BCL2(1)*Organoconfinación

		Organoconfinación		Total	
		NO	SI		
BCL2(1)	-	Recuento	1	9	10
		% dentro de BCL2(1)	10,0%	90,0%	100,0%
		% dentro de Organoconfinación	33,3%	20,0%	20,8%
		% del total	2,1%	18,8%	20,8%
	NEG	Recuento	0	22	22
		% dentro de BCL2(1)	0,0%	100,0%	100,0%
		% dentro de Organoconfinación	0,0%	48,9%	45,8%
		% del total	0,0%	45,8%	45,8%
	POS +	Recuento	2	13	15
		% dentro de BCL2(1)	13,3%	86,7%	100,0%
		% dentro de Organoconfinación	66,7%	28,9%	31,3%
		% del total	4,2%	27,1%	31,3%
POS ++	Recuento	0	1	1	
	% dentro de BCL2(1)	0,0%	100,0%	100,0%	
	% dentro de Organoconfinación	0,0%	2,2%	2,1%	
	% del total	0,0%	2,1%	2,1%	
Total	Recuento	3	45	48	
	% dentro de BCL2(1)	6,3%	93,8%	100,0%	
	% dentro de Organoconfinación	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	6,3%	93,8%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,058 ^a	3	,383
Razón de verosimilitud	4,162	3	,244
N de casos válidos	48		

a. 5 casillas (62,5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,06.

Al realizar el análisis bivalente observamos que no existe asociación ($p= 0'38$) entre positividad a Bcl2 y Enfermedad órgano-confinada.

BCL2 * INVASIÓN PERINEURAL

Tabla cruzada INV PERIN*BCL2(MAX)

		BCL2(MAX)				Total	
		-	NEG	POS +	POS ++		
INV PERIN	NO	Recuento	7	15	15	1	38
		% dentro de INV PERIN	18,4%	39,5%	39,5%	2,6%	100,0%
		% dentro de BCL2(MAX)	70,0%	71,4%	93,8%	100,0%	79,2%
		% del total	14,6%	31,3%	31,3%	2,1%	79,2%
	SI	Recuento	3	6	1	0	10
		% dentro de INV PERIN	30,0%	60,0%	10,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de BCL2(MAX)	30,0%	28,6%	6,3%	0,0%	20,8%
		% del total	6,3%	12,5%	2,1%	0,0%	20,8%
Total	Recuento	10	21	16	1	48	
	% dentro de INV PERIN	20,8%	43,8%	33,3%	2,1%	100,0%	
	% dentro de BCL2(MAX)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	20,8%	43,8%	33,3%	2,1%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,598 ^a	3	,308
Razón de verosimilitud	4,301	3	,231
N de casos válidos	48		

a. 5 casillas (62,5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,21.

Al realizar el análisis bivalente observamos que no existe asociación ($p= 0'30$) entre positividad a Bcl2 y invasión perineural.

- ✓ *Asociación entre p53 y Tumor clínicamente insignificante en pieza de PR según definición clásica de Epstein, según definición liberal de Epstein, Enfermedad órganoconfinada y presencia de Invasión perineural.*

P53(MAX) * EPSTEIN CLÁSICA

			EPSTEIN CLAS		Total
			NO	SI	
P53(MAX)	-	Recuento	6	3	9
		% de P53(MAX)	66,7%	33,3%	100,0%
		% de EPSTEIN CLAS	15,8%	30,0%	18,8%
		% del total	12,5%	6,3%	18,8%
	NEG	Recuento	31	7	38
		% de P53(MAX)	81,6%	18,4%	100,0%
		% de EPSTEIN CLAS	81,6%	70,0%	79,2%
		% del total	64,6%	14,6%	79,2%
	POS +	Recuento	1	0	1
		% de P53(MAX)	100,0%	,0%	100,0%
		% de EPSTEIN CLAS	2,6%	,0%	2,1%
		% del total	2,1%	,0%	2,1%
Total	Recuento	38	10	48	
	% de P53(MAX)	79,2%	20,8%	100,0%	
	% de EPSTEIN CLAS	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	79,2%	20,8%	100,0%	

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,250(a)	2	,535
Razón de verosimilitudes	1,363	2	,506
N de casos válidos	48		

Al realizar el análisis bivalente observamos que no existe asociación ($p= 0'53$) entre positividad a p53 y Tumor insignificante según definición clásica de Epstein.

P53(MAX) * EPSTEIN LIBERAL

			EPSTEIN LIBER		Total
			NO	SI	
P53(MAX)	-	Recuento	1	8	9
		% de P53(MAX)	11,1%	88,9%	100,0%
		% de EPSTEIN LIBER	12,5%	20,0%	18,8%
		% del total	2,1%	16,7%	18,8%
	NEG	Recuento	7	31	38
		% de P53(MAX)	18,4%	81,6%	100,0%
		% de EPSTEIN LIBER	87,5%	77,5%	79,2%
		% del total	14,6%	64,6%	79,2%
	POS +	Recuento	0	1	1
		% de P53(MAX)	,0%	100,0%	100,0%
		% de EPSTEIN LIBER	,0%	2,5%	2,1%
		% del total	,0%	2,1%	2,1%
Total	Recuento	8	40	48	
	% de P53(MAX)	16,7%	83,3%	100,0%	
	% de EPSTEIN LIBER	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	16,7%	83,3%	100,0%	

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,484(a)	2	,785
Razón de verosimilitudes	,668	2	,716
N de casos válidos	48		

Al realizar el análisis bivalente observamos que no existe asociación ($p= 0'78$) entre positividad a p53 y Tumor insignificante según definición liberal de Epstein.

P53(MAX) * ENFERMEDAD ÓRGANO-CONFINADA

Tabla cruzada P53(MAX)*Organoconfinación

		Organoconfinación		Total	
		NO	SI		
P53(MAX)	-	Recuento	1	8	9
		% dentro de P53(MAX)	11,1%	88,9%	100,0%
		% dentro de Organoconfinación	33,3%	17,8%	18,8%
		% del total	2,1%	16,7%	18,8%
	NEG	Recuento	2	36	38
		% dentro de P53(MAX)	5,3%	94,7%	100,0%
		% dentro de Organoconfinación	66,7%	80,0%	79,2%
		% del total	4,2%	75,0%	79,2%
	POS +	Recuento	0	1	1
		% dentro de P53(MAX)	0,0%	100,0%	100,0%
		% dentro de Organoconfinación	0,0%	2,2%	2,1%
		% del total	0,0%	2,1%	2,1%
Total	Recuento	3	45	48	
	% dentro de P53(MAX)	6,3%	93,8%	100,0%	
	% dentro de Organoconfinación	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	6,3%	93,8%	100,0%	

✓

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,493 ^a	2	,782
Razón de verosimilitud	,494	2	,781
N de casos válidos	48		

a. 4 casillas (66,7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,06.

Al realizar el análisis bivalente observamos que no existe asociación ($p= 0'78$) entre positividad a p53 y enfermedad órgano-confinada.

P53(MAX) * INVASIÓN PERINEURAL

Tabla cruzada INV PERIN*P53(MAX)

		P53(MAX)			Total	
		-	NEG	POS +		
INV PERIN	NO	Recuento	7	30	1	38
		% dentro de INV PERIN	18,4%	78,9%	2,6%	100,0%
		% dentro de P53(MAX)	77,8%	78,9%	100,0%	79,2%
		% del total	14,6%	62,5%	2,1%	79,2%
	SI	Recuento	2	8	0	10
		% dentro de INV PERIN	20,0%	80,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de P53(MAX)	22,2%	21,1%	0,0%	20,8%
		% del total	4,2%	16,7%	0,0%	20,8%
Total	Recuento	9	38	1	48	
	% dentro de INV PERIN	18,8%	79,2%	2,1%	100,0%	
	% dentro de P53(MAX)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	18,8%	79,2%	2,1%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,275 ^a	2	,872
Razón de verosimilitud	,479	2	,787
N de casos válidos	48		

a. 3 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,21.

Al realizar el análisis bivariante observamos que no existe asociación ($p= 0'87$) entre positividad a p53 e invasión perineural.

- ✓ *Asociación entre Racemasa y Tumor clínicamente insignificante en pieza de PR según definición clásica de Epstein, según definición liberal de Epstein, Enfermedad órganoconfinada y presencia de Invasión perineural.*

RACEMASA * EPSTEIN CLÁSICA

		EPSTEIN CLAS		Total		
		NO	SI			
RACEMASA(MAX)	-	Recuento	5	1	6	
		% de RACEMASA(MAX)	83,3%	16,7%	100,0%	
		% de EPSTEIN CLAS	13,2%	10,0%	12,5%	
		% del total	10,4%	2,1%	12,5%	
		NEG	Recuento	2	0	2
			% de RACEMASA(MAX)	100,0%	,0%	100,0%
			% de EPSTEIN CLAS	5,3%	,0%	4,2%
			% del total	4,2%	,0%	4,2%
		POS +	Recuento	10	4	14
			% de RACEMASA(MAX)	71,4%	28,6%	100,0%
			% de EPSTEIN CLAS	26,3%	40,0%	29,2%
			% del total	20,8%	8,3%	29,2%
	POS ++	Recuento	10	1	11	
		% de RACEMASA(MAX)	90,9%	9,1%	100,0%	
		% de EPSTEIN CLAS	26,3%	10,0%	22,9%	
		% del total	20,8%	2,1%	22,9%	
	POS +++	Recuento	11	4	15	
		% de RACEMASA(MAX)	73,3%	26,7%	100,0%	
		% de EPSTEIN CLAS	28,9%	40,0%	31,3%	
		% del total	22,9%	8,3%	31,3%	
Total		Recuento	38	10	48	
		% de RACEMASA(MAX)	79,2%	20,8%	100,0%	
		% de EPSTEIN CLAS	100,0%	100,0%	100,0%	
		% del total	79,2%	20,8%	100,0%	

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,327(a)	4	,676
Razón de verosimilitudes	2,869	4	,580
N de casos válidos	48		

Al realizar el análisis bivalente observamos que no existe asociación ($p= 0'67$) entre positividad a Racemasa y Tumor insignificante según definición clásica de Epstein.

RACEMASA * EPSTEIN LIBERAL

		EPSTEIN LIBER		Total
		NO	SI	
RACEMASA(MAX)	Recuento	1	5	6
	% de RACEMASA(MAX)	16,7%	83,3%	100,0%
	% de EPSTEIN LIBER	12,5%	12,5%	12,5%
	% del total	2,1%	10,4%	12,5%
	NEG Recuento	0	2	2
	% de RACEMASA(MAX)	,0%	100,0%	100,0%
	% de EPSTEIN LIBER	,0%	5,0%	4,2%
	% del total	,0%	4,2%	4,2%
	POS + Recuento	3	11	14
	% de RACEMASA(MAX)	21,4%	78,6%	100,0%
	% de EPSTEIN LIBER	37,5%	27,5%	29,2%
	% del total	6,3%	22,9%	29,2%
POS ++ Recuento	1	10	11	
% de RACEMASA(MAX)	9,1%	90,9%	100,0%	
% de EPSTEIN LIBER	12,5%	25,0%	22,9%	
% del total	2,1%	20,8%	22,9%	
POS +++ Recuento	3	12	15	
% de RACEMASA(MAX)	20,0%	80,0%	100,0%	
% de EPSTEIN LIBER	37,5%	30,0%	31,3%	
% del total	6,3%	25,0%	31,3%	
Total Recuento	8	40	48	
% de RACEMASA(MAX)	16,7%	83,3%	100,0%	
% de EPSTEIN LIBER	100,0%	100,0%	100,0%	
% del total	16,7%	83,3%	100,0%	

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,203(a)	4	,878
Razón de verosimilitudes	1,585	4	,812
N de casos válidos	48		

Al realizar el análisis bivalente observamos que no existe asociación ($p= 0'87$) entre positividad a Racemasa y Tumor insignificante según definición liberal de Epstein.

RACEMASA * ENFERMEDAD ÓRGANO-CONFINADA

Tabla cruzada RACEMASA(MAX)*Organoconfinación

		Organoconfinación		Total
		NO	SI	
RACEMASA(MAX) -	Recuento	1	5	6
	% dentro de RACEMASA(MAX)	16,7%	83,3%	100,0%
	% dentro de Organoconfinación	33,3%	11,1%	12,5%
	% del total	2,1%	10,4%	12,5%
NEG	Recuento	0	2	2
	% dentro de RACEMASA(MAX)	0,0%	100,0%	100,0%
	% dentro de Organoconfinación	0,0%	4,4%	4,2%
	% del total	0,0%	4,2%	4,2%
POS +	Recuento	2	12	14
	% dentro de RACEMASA(MAX)	14,3%	85,7%	100,0%
	% dentro de Organoconfinación	66,7%	26,7%	29,2%
	% del total	4,2%	25,0%	29,2%
POS ++	Recuento	0	11	11
	% dentro de RACEMASA(MAX)	0,0%	100,0%	100,0%
	% dentro de Organoconfinación	0,0%	24,4%	22,9%
	% del total	0,0%	22,9%	22,9%
POS +++	Recuento	0	15	15
	% dentro de RACEMASA(MAX)	0,0%	100,0%	100,0%
	% dentro de Organoconfinación	0,0%	33,3%	31,3%
	% del total	0,0%	31,3%	31,3%
Total	Recuento	3	45	48
	% dentro de RACEMASA(MAX)	6,3%	93,8%	100,0%
	% dentro de Organoconfinación	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	6,3%	93,8%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,521 ^a	4	,340
Razón de verosimilitud	5,554	4	,235
N de casos válidos	48		

a. 6 casillas (60,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,13.

Al realizar el análisis bivalente observamos que no existe asociación ($p= 0'34$) entre positividad a Racemasa y Enfermedad órgano-confinada.

RACEMASA * INVASIÓN PERINEURAL

Tabla cruzada INV PERIN*RACEMASA(MAX)

		RACEMASA(MAX)				
		-	NEG	POS +	POS ++	
INV PERIN	NO	Recuento	5	0	12	8
		% dentro de INV PERIN	13,2%	0,0%	31,6%	21,1%
		% dentro de RACEMASA (MAX)	83,3%	0,0%	85,7%	72,7%
		% del total	10,4%	0,0%	25,0%	16,7%
SI	SI	Recuento	1	2	2	3
		% dentro de INV PERIN	10,0%	20,0%	20,0%	30,0%
		% dentro de RACEMASA (MAX)	16,7%	100,0%	14,3%	27,3%
		% del total	2,1%	4,2%	4,2%	6,3%
Total	Total	Recuento	6	2	14	11
		% dentro de INV PERIN	12,5%	4,2%	29,2%	22,9%
		% dentro de RACEMASA (MAX)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	12,5%	4,2%	29,2%	22,9%

Tabla cruzada INV PERIN*RACEMASA(MAX)

		RACEMASA..		
		POS +++	Total	
INV PERIN	NO	Recuento	13	38
		% dentro de INV PERIN	34,2%	100,0%
		% dentro de RACEMASA (MAX)	86,7%	79,2%
		% del total	27,1%	79,2%
	SI	Recuento	2	10
		% dentro de INV PERIN	20,0%	100,0%
		% dentro de RACEMASA (MAX)	13,3%	20,8%
		% del total	4,2%	20,8%
Total	Recuento	15	48	
	% dentro de INV PERIN	31,3%	100,0%	
	% dentro de RACEMASA (MAX)	100,0%	100,0%	
	% del total	31,3%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

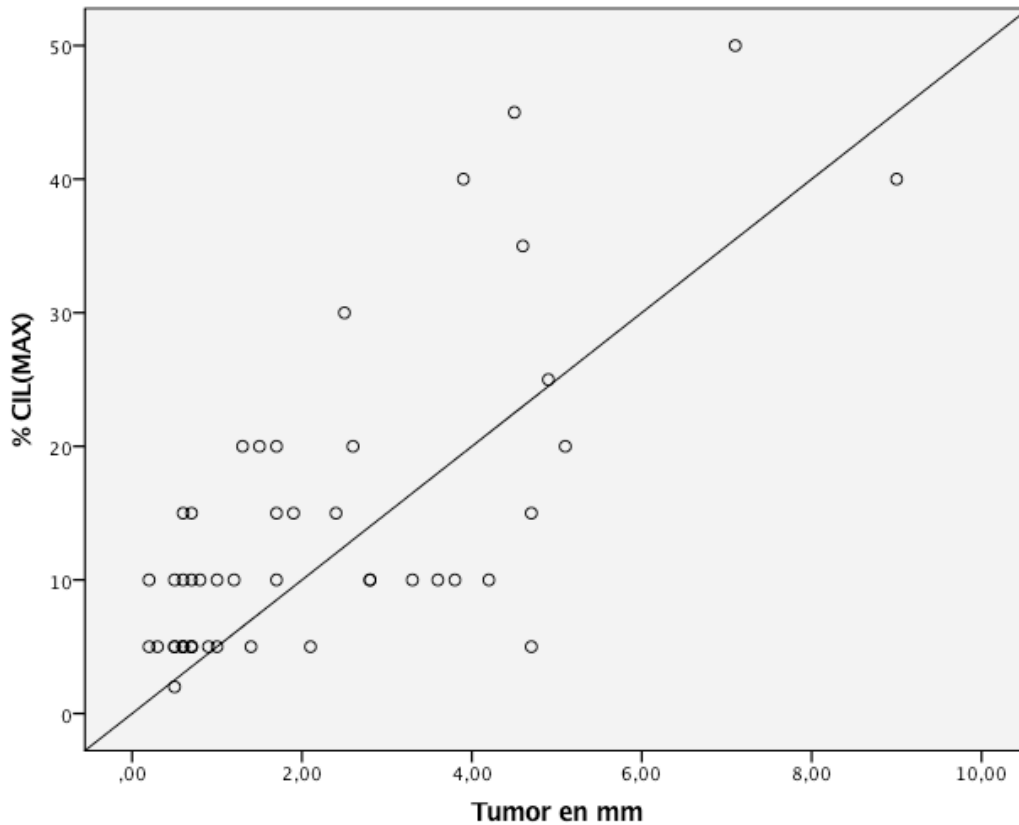
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,815 ^a	4	,166
Razón de verosimilitud	7,566	4	,109
N de casos válidos	48		

a. 7 casillas (70,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,42.

Al realizar el análisis bivalente observamos que no existe asociación ($p= 0'16$) entre positividad a Racemasa e Invasión perineural.

2.4. Asociación entre parámetros morfométricos prequirúrgicos. Análisis bivalente.

- ✓ Asociación entre afectación tumoral de los cilindros en porcentaje y en milímetros.



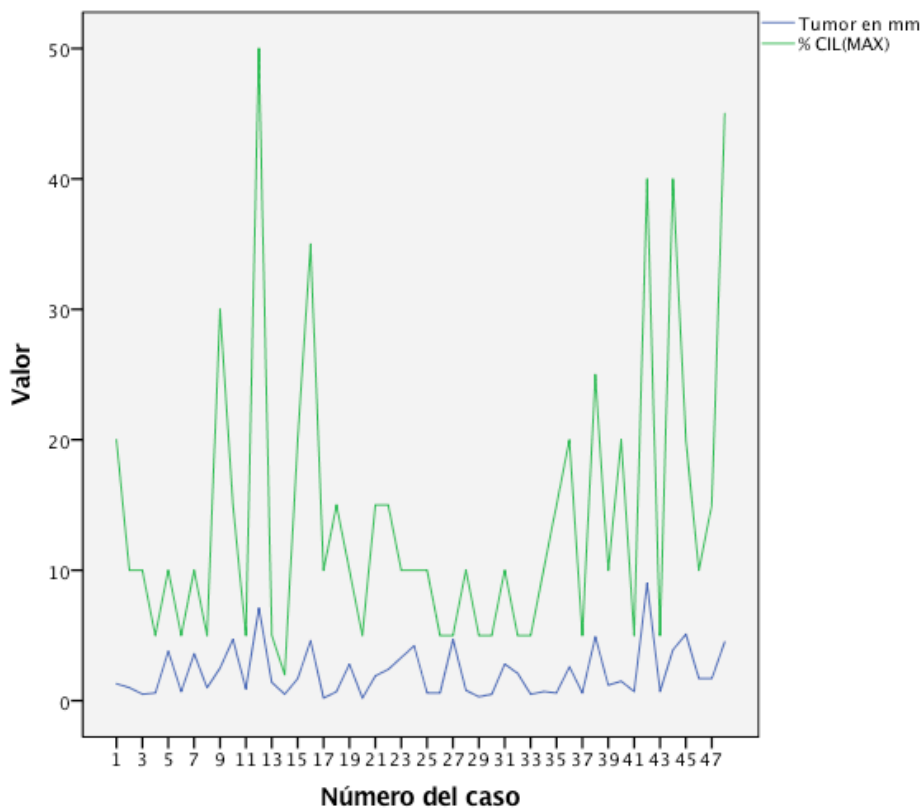
El gráfico de dispersión muestra como en los cilindros que tienen menor afectación por tumor, las medidas en porcentaje o en milímetros son más o menos equiparables, no así en los cilindros con mayor afectación, en los que medir en porcentaje o en milímetros supone unas medidas muy dispares.

Correlaciones

		Tumor en mm	% CIL (MAX)
Tumor en mm	Correlación de Pearson	1	,711**
	Sig. (bilateral)		,000
	N	48	48
% CIL (MAX)	Correlación de Pearson	,711**	1
	Sig. (bilateral)	,000	
	N	48	48

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

La asociación que muestra la correlación de Pearson es positiva ($p=0,71$), de tal modo que al aumentar una variable la otra también lo hace. Esta correlación no es perfecta, ya que no es $p=1$, si así fuera podríamos afirmar que la medida de la afectación por tumor en los cilindros, medida en porcentaje o en milímetros son totalmente proporcionales, lo cual no ocurre, y así se refleja también en el siguiente diagrama.



2.5. Asociación entre parámetros clínicos prequirúrgicos y progresión bioquímica. Análisis bivariante.

Estadísticas de grupo					
	Progresion BQ	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
EDAD	no	46	61,37	5,643	,832
	si	2	62,50	4,950	3,500
PSA	no	46	6,77173913000	2,77197587300	,408705545000
	si	2	5,25000000000	1,62634559700	1,15000000000
VOL PR	no	46	65,487	45,4497	6,7012
	si	2	60,000	28,2843	20,0000
PSAD	no	46	,106086957000	,026455687100	,003900678260
	si	2	,090000000000	,014142135600	,010000000000

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias	
		F	Sig.	t	gl
EDAD	Se asumen varianzas iguales	,174	,679	-,278	46
	No se asumen varianzas iguales			-,314	1,116
PSA	Se asumen varianzas iguales	,572	,453	,765	46
	No se asumen varianzas iguales			1,247	1,268
VOL PR	Se asumen varianzas iguales	,015	,902	,168	46
	No se asumen varianzas iguales			,260	1,237
PSAD	Se asumen varianzas iguales	1,054	,310	,848	46
	No se asumen varianzas iguales			1,499	1,327

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias		
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar
EDAD	Se asumen varianzas iguales	,782	-1,130	4,065
	No se asumen varianzas iguales	,802	-1,130	3,598
PSA	Se asumen varianzas iguales	,448	1,52173913	1,98791698
	No se asumen varianzas iguales	,395	1,52173913	1,22046721
VOL PR	Se asumen varianzas iguales	,867	5,4870	32,6096
	No se asumen varianzas iguales	,831	5,4870	21,0928
PSAD	Se asumen varianzas iguales	,401	,016086957	,018960406
	No se asumen varianzas iguales	,328	,016086957	,010733839

Al realizar el análisis bivariante observamos como ninguno de los parámetros clínicos prequirúrgicos mostró asociación con la progresión bioquímica.

2.6. Asociación entre parámetros histopatológicos y morfométricos prequirúrgicos y progresión bioquímica. Análisis bivariante.

Nº CILINDROS AFECTADOS * PROGRESIÓN BIOQUÍMICA

Tabla cruzada Nº CIL *Progresión BQ

Recuento

		Progresión BQ		Total
		no	si	
Nº CIL	1	33	1	34
	2	13	1	14
Total		46	2	48

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,438 ^a	1	,508		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,400	1	,527		
Prueba exacta de Fisher				,503	,503
Asociación lineal por lineal	,429	1	,512		
N de casos válidos	48				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,58.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Al realizar el análisis bivalente no se observa asociación (Chi cuadrado $p=0'508$) entre el número de cilindros afectados y el desarrollo de progresión bioquímica.

% CILINDROS * PROGRESIÓN BIOQUÍMICA

Estadísticas de grupo

	Progresión BQ	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
% CIL(MAX)	no	46	14,28	11,638	1,716
	si	2	7,50	3,536	2,500

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias	
		F	Sig.	t	gl
% CILA(MAX)	Se asumen varianzas iguales	1,222	,275	,815	46
	No se asumen varianzas iguales			2,237	2,154

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias		
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar
% CILA(MAX)	Se asumen varianzas iguales	,419	6,783	8,323
	No se asumen varianzas iguales	,146	6,783	3,032

Al realizar el análisis bivalente no se observa asociación ($p=0'419$) entre la afectación del cilindro medida en porcentaje y el desarrollo de progresión bioquímica.

TUMOR MM * PROGRESIÓN BIOQUÍMICA

Estadísticas de grupo					
	Progresión BQ	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Tumor en mm	no	46	2,1565	1,97952	,29186
	si	2	2,3500	2,05061	1,45000

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias	
		F	Sig.	t	gl
Tumor en mm	Se asumen varianzas iguales	,019	,891	-,135	46
	No se asumen varianzas iguales			-,131	1,083

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias		
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar
Tumor en mm	Se asumen varianzas iguales	,893	-,19348	1,43098
	No se asumen varianzas iguales	,916	-,19348	1,47908

Al realizar el análisis bivalente no se observa asociación ($p=0,893$) entre la afectación del cilindro medida en milímetros y el desarrollo de progresión bioquímica.

2.7. Asociación entre marcadores moleculares prequirúrgicos y progresión bioquímica. Análisis bivalente.

KI67 * PROGRESIÓN BIOQUÍMICA

Estadísticas de grupo					
	Progresión BQ	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
KI 67 DEFINITIVO	no	37	3,6838	2,54619	,41859
	si	1	1,7000	.	.

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la ..
		F	Sig.	t
KI 67 DEFINITIVO	Se asumen varianzas iguales	.	.	,769
	No se asumen varianzas iguales	.	.	.

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias		
		gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
KI 67 DEFINITIVO	Se asumen varianzas iguales	36	,447	1,98378
	No se asumen varianzas iguales	.	.	1,98378

Sólo se pudo determinar el índice Ki67 en uno de los pacientes que desarrollaron progresión bioquímica. No es posible, por tanto, la realización del análisis con tan sólo un individuo en dicha categoría.

BCL2 * PROGRES BQ

Tabla cruzada BCL2(MAX)*Progresión BQ

Recuento

		Progresión BQ		Total
		no	si	
BCL2(MAX)	-	9	1	10
	NEG	20	1	21
	POS +	16	0	16
	POS ++	1	0	1
Total		46	2	48

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,610 ^a	3	,657
Razón de verosimilitud	2,085	3	,555
N de casos válidos	48		

a. 5 casillas (62,5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,04.

Al realizar el análisis bivalente no se observa asociación (Chi cuadrado $p=0'657$) entre la positividad a bcl-2 y el desarrollo de progresión bioquímica.

P53 * PROGRESIÓN BIOQUÍMICA

Tabla cruzada P53(MAX)*Progresión BQ

Recuento

		Progresión BQ		Total
		no	si	
P53(MAX)	-	8	1	9
	NEG	37	1	38
	POS +	1	0	1
Total		46	2	48

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,355 ^a	2	,508
Razón de verosimilitud	1,100	2	,577
N de casos válidos	48		

a. 4 casillas (66,7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,04.

Al realizar el análisis bivariante no se observa asociación (Chi cuadrado $p=0,657$) entre la positividad a p-53 y el desarrollo de progresión bioquímica.

RACEMASA * PROGRESIÓN BIOQUÍMICA

Tabla cruzada RACEMASA(MAX)*Progresión BQ

Recuento

		Progresión BQ		Total
		no	si	
RACEMASA(MAX)	-	5	1	6
	NEG	2	0	2
	POS +	14	0	14
	POS ++	11	0	11
	POS +++	14	1	15
Total		46	2	48

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,757 ^a	4	,440
Razón de verosimilitud	3,873	4	,423
N de casos válidos	48		

a. 6 casillas (60,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,08.

Al realizar el análisis bivariante no se observa asociación (Chi cuadrado $p=0'440$) entre la positividad a Racemasa y el desarrollo de progresión bioquímica.

2.8. Asociación entre factores clínicos prequirúrgicos y hallazgos en pieza de PR. Análisis multivariante.

- *Respecto a Tumor insignificante según definición clásica de Epstein.*

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	8,687	8	,369

Variables en la ecuación

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a EDAD	-,173	,089	3,761	1	,032	1,841
PSA	1,979	1,202	2,712	1	,100	7,236
VOL PR	-,210	,143	2,144	1	,143	,811
PSAD	-112,141	79,904	1,970	1	,160	,000
Constante	20,492	12,760	2,579	1	,108	793870080

a. Variables especificadas en el paso 1: EDAD, PSA, VOL PR, PSAD.

Al realizar el análisis multivariante, la EDAD se comporta factor predictor independiente ($p=0'032$, $OR=1'84$) de Tumor insignificante según la definición clásica de Epstein.

- *Respecto a Tumor insignificante según definición liberal de Epstein.*

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	12,489	8	,131

VARIABLES EN LA ECUACIÓN

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a EDAD	,031	,085	,130	1	,718	1,031
PSA	-2,512	1,199	4,389	1	,036	,081
VOL PR	,300	,151	3,941	1	,047	1,350
PSAD	121,967	70,653	2,980	1	,084	9,328E+52
Constante	-14,677	11,007	1,778	1	,182	,000

a. Variables especificadas en el paso 1: EDAD, PSA, VOL PR, PSAD.

Al realizar el análisis multivariante, tanto el PSA como el VOLUMEN PROSTÁTICO se comportan como predictores independientes ($p=0'036$ y $p=0'047$, $OR=0'081$ y $OR=1'35$, respectivamente) de Tumor insignificante según definición liberal de Epstein.

- *Respecto a Enfermedad Órgano-confinada.*

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	1,885	8	,984

VARIABLES EN LA ECUACIÓN

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a EDAD	-,313	,209	2,247	1	,134	,731
PSA	-1,282	1,105	1,345	1	,246	,277
VOL PR	,130	,136	,921	1	,337	1,139
PSAD	73,850	71,668	1,062	1	,303	1181947995000
Constante	15,963	11,968	1,779	1	,182	8561672,090

a. Variables especificadas en el paso 1: EDAD, PSA, VOL PR, PSAD.

Ninguna variable se comporta como factor predictor de Enfermedad órgano-confinada.

- Respecto a Invasión perineural.

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	2,210	8	,974

Variables en la ecuación

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a EDAD	,003	,071	,002	1	,965	1,003
PSA	-,741	,425	3,041	1	,081	,477
VOL PR	,046	,033	1,945	1	,163	1,048
PSAD	41,301	27,510	2,254	1	,133	864964921700
Constante	-4,172	5,596	,556	1	,456	,015

a. Variables especificadas en el paso 1: EDAD, PSA, VOL PR, PSAD.

Ninguna variable se comporta como factor predictor de Invasión perineural, aunque el PSA muestra una tendencia a la significación (P=0'081).

2.9. Asociación entre factores clínicos prequirúrgicos y progresión bioquímica. Análisis multivariante.

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	5,553	8	,697

Variables en la ecuación

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a EDAD	,036	,140	,066	1	,798	1,036
PSA	-,324	,754	,185	1	,667	,723
VOL PR	,001	,041	,000	1	,985	1,001
PSAD	-22,391	46,481	,232	1	,630	,000

Constante	-1,305	10,204	,016	1	,898	,271
-----------	--------	--------	------	---	------	------

a. Variables especificadas en el paso 1: EDAD, PSA, VOL PR, PSAD.

Ninguno de los factores se comporta como predictor de progresión bioquímica.

2.10. Asociación entre factores histopatológicos y morfométricos con hallazgos en pieza de PR. Análisis multivariante.

- *Respecto a Tumor insignificante según definición clásica de Epstein.*

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	4,024	7	,777

Variables en la ecuación

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	Nº CIL	,238	,813	,085	1	,770	1,268
	Tumor en mm	-,160	,296	,292	1	,589	,852
	% CIL(MAX)	-,014	,051	,070	1	,791	,987
	Constante	-1,156	1,105	1,096	1	,295	,315

a. Variables especificadas en el paso 1: Nº CIL D, Tumor en mm, % CIL(MAX).

- Ninguno de los factores se comporta como predictor de Tumor insignificante según la definición clásica de Epstein.

- *Respecto a Tumor insignificante según definición liberal de Epstein.*

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	9,427	8	,308

Variables en la ecuación

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	Nº CIL	,117	,864	,018	1	,893	1,124
	Tumor en mm	1,001	,503	3,963	1	,046	0,722

% CIL(MAX)	-,119	,062	3,675	1	,035	0,888
Constante	,981	1,126	,759	1	,384	2,666

a. Variables especificadas en el paso 1: N° CIL , Tumor en mm, % CIL(MAX).

Al realizar al análisis multivariante, la afectación por tumor de los cilindros tanto medida en milímetros, como en porcentaje son factores predictores independientes ($p=0'046$ y $p= 0'035$, $OR=0'72$ y $OR=0'88$, respectivamente) de Tumor insignificante según la definición liberal de Epstein.

- *Respecto a Enfermedad Órgano-confinada.*

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	12,673	8	,124

Variables en la ecuación

Paso		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
1 ^a	N° CIL D	18,179	9613,752	,000	1	,998	78517887,49
	Tumor en mm	,618	,914	,457	1	,499	1,856
	% CIL(MAX)	,113	,171	,435	1	,509	1,119
	Constante	-17,555	9613,752	,000	1	,999	,000

a. Variables especificadas en el paso 1: N° CIL D, Tumor en mm, % CIL(MAX).

Ninguno de los factores se comporta como predictor de Enfermedad órgano-confinada.

- *Respecto a Invasión perineural.*

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	5,262	8	,729

		Variables en la ecuación					
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	Nº CIL D	1,822	,805	5,124	1	,024	6,186
	Tumor en mm	-,295	,319	,860	1	,354	,744
	% CIL(MAX)	,031	,048	,424	1	,515	1,032
	Constante	-3,708	1,226	9,151	1	,002	,025

a. Variables especificadas en el paso 1: Nº CIL D, Tumor en mm, % CIL(MAX).

Al realizar el análisis multivariante, el número de cilindros afectados se comporta como factor predictor independiente ($p=0,024$) de Invasión perineural, aumentando el riesgo de presentarla hasta 6 veces ($OR=6,18$) cuando se tienen dos cilindros afectados en vez de uno.

2.11. Asociación entre factores histopatológicos y morfométricos con progresión bioquímica. Análisis multivariante.

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	4,068	7	,772

		Variables en la ecuación					
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	Nº CIL D	1,940	1,799	1,162	1	,281	6,957
	Tumor en mm	,636	,541	1,379	1	,240	1,888
	% CIL(MAX)	-,332	,280	1,410	1	,235	,718
	Constante	-4,130	2,603	2,518	1	,113	,016

a. Variables especificadas en el paso 1: Nº CIL D, Tumor en mm, % CIL(MAX).

Ninguno de los factores se comporta como predictor de progresión bioquímica.

2.12. Asociación entre marcadores moleculares prequirúrgicos y hallazgos en pieza de PR. Análisis multivariante.

- *Respecto a Tumor insignificante según definición clásica de Epstein.*

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	5,321	8	,723

Variables en la ecuación

Paso		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
1 ^a	KI 67 DEFINITIVO	,171	,194	,784	1	,376	1,187
	BCL2(MAX)			,012	3	1,000	
	BCL2(MAX)(1)	39,283	70865,601	,000	1	1,000	114865794200000000,0
	BCL2(MAX)(2)	-23,203	40192,941	,000	1	1,000	,000
	BCL2(MAX)(3)	-23,082	40192,941	,000	1	1,000	,000
	P53(MAX)			,000	1	1,000	
	P53(MAX)(2)	19,509	40192,959	,000	1	1,000	296890851,700
	RACEMASA(MAX)			,016	3	,999	
	RACEMASA(MAX)(1)	-20,027	28356,448	,000	1	,999	,000
	RACEMASA(MAX)(2)	-,135	1,069	,016	1	,900	,874
	RACEMASA(MAX)(3)	-19,909	13248,168	,000	1	,999	,000
	Constante	1,657	56841,399	,000	1	1,000	5,246

a. Variables especificadas en el paso 1: KI 67 DEFINITIVO , BCL2(MAX), P53(MAX), RACEMASA(MAX).

Ninguno de los factores se comporta como predictor de Tumor insignificante según la definición clásica de Epstein.

- *Respecto a Tumor insignificante según definición liberal de Epstein.*

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	5,585	7	,589

Variables en la ecuación

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso	KI 67 DEFINITIVO	-,072	,172	,178	1	,673	,930
1 ^a	BCL2(MAX)			,030	3	,999	
	BCL2(MAX)(1)	-63,301	69616,218	,000	1	,999	,000
	BCL2(MAX)(2)	-19,987	40192,933	,000	1	1,000	,000
	BCL2(MAX)(3)	-20,145	40192,933	,000	1	1,000	,000
	P53(MAX)			,000	1	1,000	
	P53(MAX)(2)	-19,756	40192,947	,000	1	1,000	,000
	RACEMASA(MAX)			,811	3	,847	
	RACEMASA(MAX)(1)	20,023	28419,414	,000	1	,999	496535362,600
	RACEMASA(MAX)(2)	-,304	,971	,098	1	,754	,738
	RACEMASA(MAX)(3)	,835	1,255	,443	1	,506	2,305
	Constante	41,335	56841,385	,000	1	,999	894380,000

a. Variables especificadas en el paso 1: KI 67 DEFINITIVO , BCL2(MAX), P53(MAX), RACEMASA(MAX).

Ninguno de los factores se comporta como predictor de Tumor insignificante según la definición liberal de Epstein.

- *Respecto a Enfermedad Órgano-confinada.*

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	,000	2	1,000

Variables en la ecuación

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	KI 67 DEFINITIVO	19,966	2604,124	,000	1	,994	468765387,900
	BCL2(MAX)			,000	3	1,000	
	BCL2(MAX)(1)	19,544	70955,805	,000	1	1,000	307373818,400
	BCL2(MAX)(2)	-3,922	40588,867	,000	1	1,000	,020
	BCL2(MAX)(3)	-37,085	40291,106	,000	1	,999	,000
	P53(MAX)			,000	1	,999	
	P53(MAX)(2)	49,759	41564,208	,000	1	,999	4073495885000
	RACEMASA(MAX)			,000	3	1,000	
	RACEMASA(MAX)(1)	-41,571	25941,308	,000	1	,999	,000

RACEMASA(MAX)(2)	-33,715	7966,981	,000	1	,997	,000
RACEMASA(MAX)(3)	-3,500	12117,199	,000	1	1,000	,030

a. Variables especificadas en el paso 1: KI 67 DEFINITIVO , BCL2(MAX), P53(MAX), RACEMASA(MAX).

Ninguno de los factores se comporta como predictor de Enfermedad órgano-confinada.

- *Respecto a Invasión perineural.*

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	2,422	8	,965

Variables en la ecuación

Paso		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
1 ^a	BCL2(MAX)			,000	3	1,000	
	BCL2(MAX)(1)	18,052	69616,294	,000	1	1,000	69160936,640
	BCL2(MAX)(2)	19,522	40193,002	,000	1	1,000	300736473,600
	BCL2(MAX)(3)	-,236	41393,344	,000	1	1,000	,790
	P53(MAX)			,000	1	1,000	
	P53(MAX)(2)	18,498	40192,969	,000	1	1,000	108029262,600
	RACEMASA(MAX)			1,224	3	,747	
	RACEMASA(MAX)(1)	42,429	26957,367	,000	1	,999	267138834500
	RACEMASA(MAX)(2)	1,268	1,519	,696	1	,404	3,553
	RACEMASA(MAX)(3)	1,714	1,566	1,197	1	,274	5,550
	KI 67 DEFINITIVO	,244	,200	1,488	1	,223	1,276
Constante	-41,213	56841,477	,000	1	,999	,000	

a. Variables especificadas en el paso 1: BCL2(MAX), P53(MAX), RACEMASA(MAX), KI 67 DEFINITIVO .

Ninguno de los factores se comporta como predictor de Invasión perineural.

2.13. Asociación entre marcadores moleculares prequirúrgicos y progresión bioquímica. Análisis multivariante.

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	,010	7	1,000

Variables en la ecuación

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a			,000	3	1,000	
BCL2(MAX)						
BCL2(MAX)(1)	19,757	71445,918	,000	1	1,000	380508643,2
BCL2(MAX)(2)	1,927	41648,397	,000	1	1,000	6,868
BCL2(MAX)(3)	-16,144	42605,224	,000	1	1,000	,000
P53(MAX)			,000	1	1,000	
P53(MAX)(2)	19,894	40192,967	,000	1	1,000	436200409,5
RACEMASA(MAX)			,000	3	1,000	
RACEMASA(MAX)(1)	-16,347	26487,749	,000	1	1,000	,000
RACEMASA(MAX)(2)	-18,645	10913,966	,000	1	,999	,000
RACEMASA(MAX)(3)	-18,508	11789,053	,000	1	,999	,000
KI 67 DEFINITIVO	-,678	1,076	,397	1	,528	,508
Constante	-21,774	57879,726	,000	1	1,000	,000

a. Variables especificadas en el paso 1: BCL2(MAX), P53(MAX), RACEMASA(MAX), KI 67 DEFINITIVO .

Ninguno de los factores se comporta como predictor de progresión bioquímica.

2.14. Asociación entre parámetros clínicos prequirúrgicos y tumor insignificante en la pieza quirúrgica (tanto bajo definición clásica como liberal). Análisis multivariante.

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	5,319	7	,621

		Variables en la ecuación					95% C.I. para EXP(B)		
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
Paso	EDAD	,029	,078	,142	1	,707	1,030	,884	1,199
1 ^a	PSA	,446	,768	,338	1	,561	1,563	,347	7,038
	VOL PR	-,074	,099	,565	1	,452	,928	,765	1,127
	PSAD	-16,682	46,275	,130	1	,718	,000	,000	1394583698
	Constante	-,191	7,706	,001	1	,980	,826		

a. Variables especificadas en el paso 1: EDAD, PSA, VOL PR, PSAD.

Ninguno de los factores se comporta como predictor de tumor insignificante en la pieza quirúrgica.

2.15. Asociación entre parámetros histopatológicos y morfométricos prequirúrgicos y tumor insignificante en la pieza quirúrgica (tanto bajo definición clásica como liberal). Análisis multivariante.

Prueba de Hosmer y Lemeshow			
Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	10,679	7	,153

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso	Tumor en mm	-,904	,530	2,913	1	,038	0,405
1 ^a	% CIL(MAX)	,133	,068	3,862	1	,049	0,831
	Nº CIL	-,241	1,006	,057	1	,811	,786
	Constante	-1,572	1,281	1,506	1	,220	,208

Al realizar el análisis multivariante, la afectación de los cilindros medida en mm y en porcentaje se comportan como factores predictores independientes ($p=0'038$ y $p=0'049$, $OR=0'405$ y $OR=0'831$, respectivamente) de tumor insignificante en la pieza de quirúrgica.

2.16. Asociación entre marcadores moleculares prequirúrgicos y tumor insignificante en la pieza quirúrgica (tanto bajo definición clásica como liberal).
Análisis multivariante.

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	6,894	7	,440

Variables en la ecuación

Paso		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
1 ^a	BCL2(MAX)			,015	3	1,000	
	BCL2(MAX)(1)	21,003	69616,152	,000	1	1,000	1323233188,000
	BCL2(MAX)(2)	20,071	40192,846	,000	1	1,000	520650840,100
	BCL2(MAX)(3)	20,183	40192,846	,000	1	1,000	582353191,600
	P53(MAX)			,000	1	1,000	
	P53(MAX)(2)	19,652	40192,929	,000	1	1,000	342630914,700
	RACEMASA(MA X)			1,110	3	,775	
	RACEMASA(MA X)(1)	-20,027	28390,980	,000	1	,999	,000
	RACEMASA(MA X)(2)	,539	1,010	,285	1	,593	1,715
	RACEMASA(MA X)(3)	-,812	1,260	,415	1	,519	,444
	KI 67 DEFINITIVO	,121	,180	,450	1	,502	1,129
	Constante	-41,515	56841,303	,000	1	,999	,000

a. Variables especificadas en el paso 1: BCL2(MAX), P53(MAX), RACEMASA(MAX), KI 67 DEFINITIVO .

Ninguno de los factores se comporta como predictor de tumor insignificante en la pieza quirúrgica.

V. DISCUSIÓN

La vigilancia activa (VA) constituye una opción que permite disminuir el impacto del sobrediagnóstico, y por tanto del sobretratamiento, del cáncer de próstata (CaP) acaecido en las últimas décadas tras la aparición y amplio uso del PSA. En las guías clínicas de la National Comprehensive Cancer Network de 2015 ya se contempla como el tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de próstata de muy bajo riesgo con una esperanza de vida inferior a 20 años. En este contexto, se torna fundamental la correcta selección de los candidatos a dicho programa de VA, intentando que la infragradaación de la enfermedad sea la menor posible para que, en caso de progresión, se les pueda ofertar a dichos pacientes un tratamiento con fines curativos.

1. Validación de los criterios de Epstein en nuestra cohorte

Este estudio trata de validar los criterios utilizados en nuestra institución para seleccionar candidatos a vigilancia activa, los conocidos criterios predictivos de Epstein para tumor insignificante. Al analizar la precisión para predecir tumor insignificante en pieza de PR según la definición clásica de Epstein hemos obtenido un VPP del 20%, sin embargo, cuando nos referimos a tumor insignificante según la definición liberal del mismo autor, este VPP asciende al 83%, llegando a alcanzar el 93% cuando nos referimos a enfermedad de órgano-confinada. De nuestra serie inicial de 300 PR, 48 pacientes cumplieron con los criterios de Epstein prequirúrgicos, de los cuales, sólo 3 (7%) presentaron un estadio patológico $> pT2$. También hubo 3 pacientes (7%) cuyo estadio patológico en la pieza de PR fue un $pT0$. La concordancia obtenida con el Score Gleason de la pieza ha sido del 87'5% para Gleason ≤ 6 . Sólo 6 pacientes presentaron un Score Gleason de 7 y de estos, sólo 2 lo fueron por un patrón 4 predominante.

Con una mediana de seguimiento de 95 meses, la supervivencia libre de progresión bioquímica en nuestra serie es del 95'2%, ya que sólo 2 pacientes han presentado progresión bioquímica. Ningún paciente ha desarrollado metástasis ni ha fallecido durante el seguimiento.

Parte de nuestros pacientes fueron intervenidos antes de la adopción de las recomendaciones del consenso ISUP 2005. Cuando revisamos la literatura, encontramos sólo dos estudios de validación de los criterios Epstein publicados antes de la actualización del consenso ISUP 2005. El primero en 1997 (Carter y cols., 1997), una serie perteneciente al Johns Hopkins Hospital, en el que 240 pacientes sometidos PR con estadio T1c, se correlacionan con los hallazgos en pieza quirúrgica. En este estudio se considera insignificante en la pieza a aquellos tumores menores de 0'2 cm³ con ausencia de patrones Gleason 4 o 5, y llaman tumor mínimo a aquellos tumores que su volumen está entre 0'2 - 0'5 cm³. Sólo 64 pacientes cumplían los criterios predictivos pretratamiento y el VPP obtenido fue del 75% para tumor insignificante en pieza de PR.

El segundo estudio de validación publicado previamente a ISUP 2005 fue el de Bastian, en 2004. Alcanzó una concordancia del 91.6% con enfermedad órgano-confinada y un 90,3% de concordancia con Score Gleason ≤ 6 en la pieza. No fue calculado el VPP para identificar tumor insignificante ni se publicaron datos de progresión bioquímica.

Posteriormente a la reunión de consenso ISUP 2005, Jeldres y cols., en 2008 publican la primera validación sobre una cohorte europea de 366 pacientes que cumplían con los criterios de Epstein. Todas las biopsias y las piezas de PR fueron evaluadas por un único uropatólogo. El estudio obtuvo una concordancia del 91,7% con enfermedad órgano-confinada y un 76% de concordancia con Gleason ≤ 6 . Todos los tumores SG ≤ 6 fueron órgano-confinados, obteniendo así un VPP para tumor insignificante según definición liberal del 76%.

Louie-Johnsun y cols., en 2009, estudiaron los resultados de pacientes en el Reino Unido sometidos a PR para enfermedad de bajo riesgo. De los 549 pacientes de la serie inicial, 74 cumplían con los criterios predictivos de Epstein de tumor insignificante. El VPP fue del 39% para tumor insignificante según la definición clásica de Epstein. Un 16% presentaron Score Gleason 7 en la pieza de prostatectomía, y aunque no se menciona cuantos pacientes presentaron tumores 3 + 4 y cuantos 4 + 3, un gráfico de barras proporcionado por los autores en el artículo muestra que compararon muestras individuales y hubo un claro predominio de tumores 3 + 4 respecto a los 4+3 en la pieza quirúrgica.

También en 2009, Hekal y cols. publican su cohorte de Oriente Medio de 35 pacientes que fueron sometidos a PR para cáncer de próstata T1c. Aunque los autores no definen específicamente los criterios utilizados en su metodología, implican el uso de los criterios de Epstein en su discusión. Obtuvieron una concordancia del 80% con la enfermedad órgano-confinada y un 54.3% de concordancia con Gleason ≤ 6 . 31,4% eran Gleason 7 (20% 3 + 4, 11,4% 4 + 3) y 14,3% Gleason 8-10. No se proporcionan datos de tumor insignificante en la pieza. En este estudio retrospectivo de 8 años, el 8,6% de los pacientes desarrollaron metástasis.

Lee y su grupo (Lee SE y cols., 2009) estudiaron a 131 hombres coreanos que cumplían con los criterios predictivos de Epstein. En la pieza de PR, 40 hombres tenían enfermedad de Gleason 7 (37 tenían enfermedad 3 + 4 (92,5%) y tres tenían 4 + 3 (7,5%)), sin tumores Gleason 8-10. Los cuatro pacientes con extensión extracapsular en el estudio tenían enfermedad de Gleason 7 (3 tenían tumores 3 + 4 y solo uno 4 + 3). Todos los pacientes de con Score Gleason 6 tenían enfermedad órgano-confinada. El VPP de los criterios de Epstein para el tumor insignificante según definición liberal fue de 69,5%.

En 2010, otro autor, Lee MC, publica una validación de los criterios de Epstein en una cohorte de 268 hombres que se sometieron a PR. Los autores compararon una cohorte de pacientes que cumplieron los criterios de Epstein (n = 136), frente a una cohorte de pacientes con cáncer de próstata Gleason 6 en biopsia pero que no cumplían los criterios de Epstein (n = 132). Los resultados comparados fueron tumor insignificante, enfermedad órgano-confinada y supervivencia libre de progresión bioquímica. Lee utilizó las dos definiciones de enfermedad insignificante, tanto la definición clásica de Epstein como la definición liberal. El subgrupo que cumplía con los criterios de Epstein mostró una concordancia del 92% con la enfermedad órgano-confinada (vs 75% de concordancia en el subgrupo que no los cumplía) y 60% con la tumores Gleason 6 en pieza de PR (vs 39% en el subgrupo que no cumplía los criterios). El VPP para tumor insignificante fue del 37% cuando se usó la definición clásica y del 58% con la definición liberal. De los 268 pacientes, el 12% presentó progresión bioquímica dentro de los 6 años del estudio. Las

tasas estimadas de supervivencia libre de progresión a 1 y 5 años fueron del 100% y 100% respectivamente para los pacientes que cumplían con los criterios de Epstein, y 98% y 83% para aquellos que no cumplían con los criterios de Epstein.

Por último, recientemente, se ha publicado un estudio de validación en una cohorte asiática (Yamada y cols. 2016). Con 35 pacientes que cumplían los criterios de Epstein, los autores encontraron un VPP del 40% para la definición clásica de tumor insignificante en pieza quirúrgica, de un 51'4% para la definición liberal, y de un 54'2% para enfermedad órgano-confinada. Antes estos hallazgos los autores concluyen que, la VA debe llevarse a cabo teniendo en cuenta las características clínicas de los cánceres de próstata dependientes de la etnia, ya que los actuales criterios de selección parecen tener un menor valor predictivo de cáncer de próstata insignificante en hombres asiáticos en comparación con los hombres de países occidentales.

La siguiente tabla resume todos los estudios de validación publicados en la literatura hasta el momento.

	Nº de pacientes	% Tumor insig. Definición clásica	% Tumor insig. Definición liberal	% Enfermedad órg.-confinada
Carter et al, 1997	64	75	--	25
Bastian et al, 2004	237	--	--	91'6
Jeldres et al, 2008	366	--	76	91'7
Louie-Johnsun et al, 2009	74	39	--	94'8
Hekal et al, 2009	35	--	--	80
Lee SE et al, 2009	131	--	69'5	96'9
Lee MC et al, 2010	136	37	58	92
Yamada et al 2016	35	40	51'4	54'2

En 2011, Ploussard y cols. publicaron una revisión bibliográfica de las

diferentes definiciones de tumor insignificante utilizadas en la literatura, la diferente metodología en la medición del mismo, así como su incidencia e impacto clínico. La mayoría de los grupos utilizan la definición clásica de tumor insignificante, alcanzando una concordancia del 51'6% en la serie que mayor concordancia presenta, pero hay que tener en cuenta que se trata de series globales de pacientes, que incluyen cualquier categoría de riesgo. En la siguiente tabla se reflejan las series mencionadas en dicha revisión.

Reference	No. of patients	Cohort	Setting	Definition of Ins-PCa	Percent of Ins-PCa, %
Epstein et al, 1994 [1]	157	T1c	Clinical	OC + GS <7 + <0.5 cm ³	26
Irwin and Trapasso, 1994 [23]	28	T1c-T2	Clinical	<0.5 cm ³	12
Terris et al, 1995 [24]	92	T1c-T2	Clinical	<1 cm ³	16
Cupp et al, 1995 [25]	130	Overall	Clinical	<0.5 cm ³	2.3
Goto et al, 1996 [26]	170	Overall	Clinical	OC + GS <7 + <0.5 cm ³	10
Elgamal et al, 1997 [27]	90	T1c	Clinical	GS <7 + <0.5 cm ³	20
Carter et al, 1997 [28]	240	T1c	Clinical	OC + GS <7 + <0.5 cm ³	29
Epstein et al, 1998 [10]	163	T1c	Clinical	GS <7 + <0.5 cm ³	31
Noguchi et al, 2001 [29]	222	T1c	Clinical	<0.5 cm ³	10
Grossklaus et al, 2001 [30]	135	Overall	Clinical	<0.5 cm ³	25
Chan et al, 2001 [31]	217	Overall	Clinical	OC + GS <7 + <0.5 cm ³	24.4
Kattan et al, 2003 [7]	409	T1c-T2a	Clinical	OC + GS <7 + <0.5 cm ³	20
DiMarco et al, 2003 [32]	274	bGS 6	Clinical	OC + GS <7 + <0.5 cm ³	28
Augustin et al, 2003 [33]	1254	Overall	Clinical	GS <7 + <0.5 cm ³	5.8
Anast et al, 2004 [34]	152	T1c	Clinical	OC + GS <7 + <0.5 cm ³	25.7
Miyake et al, 2005 [35]	195	Overall	Clinical	<0.5 cm ³	14.4
Ochiai et al, 2005 [36]	207	Overall	Clinical	GS <7 + <0.5 cm ³	21.7
Loeb et al, 2006 [37]	1410	Overall	Screening	OC + GS <7 + <0.5 cm ³	6.6
Steyerberg et al, 2007 [6]	247	T1c-T2a	Screening	OC + GS <7 + <0.5 cm ³	49
Shukla-Dave et al, 2007 [38]	220	T1c-T2a, bGS 6, PSA <20	Clinical	OC + GS <7 + <0.5 cm ³	41
Nakanishi et al, 2007 [39]	258	1 positive core	Clinical	OC + GS <7 + <0.5 cm ³	51.6
Postma et al, 2007 [40]	550	Overall	Screening	OC + GS <7 + <0.5 cm ³	Round 1: 32% Round 2: 42%
Van Oort et al, 2009 [41]	502	Overall	Clinical	GS <7 + <0.5 cm ³	12.8
Capitani et al, 2008 [42]	1358	Overall	Clinical	OC + GS <7 + <0.5 cm ³	5
Chun et al, 2008 [43]	1132	Overall	Clinical	OC + GS <7 + <0.5 cm ³	5.7
Sengupta et al, 2008 [44]	6496	Overall	Clinical	PSA <10 + OC + GS <7 + <0.5 cm ³	5.5
Dong et al, 2008 [3]	296	T1c-T2a, bGS 6	Clinical	OC + GS <7 + <0.5 cm ³	27.4
Lee et al, 2010 [45]	746	bGS 6	Clinical	OC + GS <7 + <0.5 cm ³	25.3
Loeb et al, 2010 [46]	1073	Overall	Screening	OC + GS <7 + <0.5 cm ³	6
Raventós et al, 2010 [47]	280	Overall	Clinical	GS <7 + <0.5 cm ³	11.8
Helfand et al, 2010 [48]	629	Overall	Clinical	OC + GS <7 + <0.5 cm ³	6

Ins-PCa = insignificant prostate cancer; OC = organ confined; GS = Gleason score; bGS = biopsy Gleason score; PSA = prostate-specific antigen.

2. Valor pronóstico de las variables clínicas preoperatorias.

Al analizar en nuestra serie la asociación entre los factores clínicos prequirúrgicos y los hallazgos en la pieza de PR, encontramos en el análisis bivariante como la edad al diagnóstico se asocia de manera significativa a la presencia de enfermedad órgano-confinada. En nuestra cohorte, la media de edad de los pacientes que presentaron enfermedad órgano-confinada en la pieza es significativamente menor que la de aquellos que presentaron

enfermedad no órgano-confinada (61'09 vs 66'33).

A este respecto, ya en 1999 se publica una serie del Johns Hopkins Hospital (Carter y cols., 1999) de 492 pacientes con tumores no palpables sometidos a PR en la que se objetivó la edad como fuerte predictor de enfermedad órgano-confinada. Los pacientes mayores de 60 años obtuvieron las peores tasas de órgano-confinación en todos los rangos de PSA, incluso con PSA menor de 4 ng/ml, concluyendo los autores que la probabilidad de cáncer curable está más estrechamente asociada con la edad que con el nivel de PSA.

Posteriormente, se publica un estudio multicéntrico con 3198 pacientes (Aleman y cols., 2003) de pacientes sometidos a PR con tumores clínicamente localizados y PSA pretratamiento > 10 ng/ml, intentando identificar factores predictores de enfermedad órgano-confinada. Se vio como la edad presentaba una relación significativa y lineal con la presencia de enfermedad no órgano-confinada, de tal forma que conforme la primera aumentaba, también lo hacía proporcionalmente la segunda.

En 2012, los autores de una serie de 893 pacientes sometidos a PR (Suardi y cols., 2012) se cuestionan cual es la influencia de la edad sobre la idoneidad de los criterios de selección de pacientes para VA. 129 pacientes cumplieron con los criterios de selección de Epstein. Sus resultados muestran como en pacientes con < 70 años que cumplieron dichos criterios hubo un 17'9% de hallazgos adversos en la pieza de PR vs un 41'2% en aquellos que eran \geq 70 años ($p < 0'001$).

Hemos observado que en ninguno de los estudios publicados respecto a la edad como predictor de hallazgos desfavorables en la pieza de PR se considera el concepto de tumor insignificante. En nuestra cohorte encontramos al realizar el análisis multivariante que sólo la edad, dentro de los factores clínicos pretratamiento considerados, se comportó como predictor independiente de tumor insignificante según la definición clásica de Epstein.

Otros factores clínicos pretratamiento que en nuestro estudio se han comportado como factores predictores de hallazgos adversos en la pieza han sido el PSA y el volumen prostático. En el análisis multivariante, ambos han

mostrado estar relacionados de manera independiente con la presencia de tumor insignificante según la definición liberal de Epstein. La media de volumen en los pacientes con tumor insignificante según definición liberal fue de 65'97cc vs 53'17 cc en los pacientes que no lo presentaron. En este sentido, en el que mayores volúmenes prostáticos presentan resultados menos adversos en la pieza también se pronuncia el resto de la escasa bibliografía al respecto.

Otros autores han encontrado también como el volumen prostático se comporta como predictor de enfermedad extraprostática. Una serie coreana de 346 pacientes sometidos a PR para tumor clínicamente localizado (Hong y cols., 2007) muestra como el peso de la pieza esta inversamente relacionado con la presencia de enfermedad extraprostática. Al correlacionar el volumen prostático medido mediante ETRP, los resultados fueron los mismos.

Más tarde, en 2010, Newton y cols. evaluaron la relación existente entre el tamaño prostático y $SG \geq 7$ en la pieza de PR. Sobre una muestra de 3087 pacientes observaron que el tamaño de la próstata estuvo inversamente relacionado con el riesgo de cáncer de alto grado en la pieza.

Con respecto al PSA preoperatorio, ya hemos comentado que en el presente estudio se comporta como predictor independiente de tumor insignificante según la definición liberal de Epstein, y lo hace con una odds ratio de 0'81, es decir, los incrementos en el PSA se correlacionan de manera inversa con la presencia del mismo.

En 2002, Stamey y cols. publican acerca de la probabilidad de progresión bioquímica después de prostatectomía radical en función del nivel de PSA inicial en una cohorte de 406 hombres. En ese análisis, la probabilidad de permanecer bioquímicamente libre de enfermedad después de la prostatectomía permaneció baja y bastante estable hasta PSA preoperatorio de 7 ng / ml, momento en el que la probabilidad de progresión bioquímica comenzó a aumentar más rápidamente. El estudio concluyó sugiriendo que la probabilidad de curación no se comprometería si se espera para detectar un tumor hasta que el PSA alcance el rango de 7 a 9 ng / mL. Sin embargo, el gráfico de la probabilidad de extensión extracapsular versus PSA al diagnóstico mostró un aumento constante, aunque menos marcado, de la probabilidad de

enfermedad no órgano-confinada incluso para niveles de PSA entre 4 y 7 ng / mL.

Igualmente, en un estudio anteriormente mencionado (Aleman y cols., 2003) consistente en una cohorte de 3198 pacientes procedentes de cinco instituciones diferentes, se encuentra como la tasa de enfermedad extraprostática aumentó en proporción a la edad y el nivel de PSA pretratamiento en varones diagnosticados inicialmente con un nivel de PSA sérico menor de 10 ng / mL.

Freedland y cols., en 2004 publican un nuevo modelo preoperatorio para predecir progresión bioquímica tras PR sobre una cohorte de 459 pacientes procedentes de la SEARCH Database. Los principales factores predictores fueron PSA preoperatorio, Score Gleason de la biopsia y porcentaje de tejido de biopsia afectado por tumor.

Más recientemente se ha publicado un análisis retrospectivo de una serie de 674 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata Score Gleason 6 en biopsia que fueron sometidos a PR (Heidegger y cols., 2012). Los pacientes fueron estratificados por los niveles preoperatorios de PSA en PSA bajo (2-3,99 ng / ml) y PSA intermedio (4-10 ng / ml). Posteriormente, se determinó el porcentaje de pacientes con enfermedad extracapsular (estadio patológico \geq pT3a) y / o márgenes quirúrgicos positivos y se comparó entre aquellos cuyas SG en PR aún era 6 y los casos infragrados. Se observó como los pacientes con PSA preoperatorio bajo presentaron mejor correlación entre el SG de la biopsia y el GS de la pieza y además tuvieron una significativa menor tasa de enfermedad extraprostática respecto a los catalogados como PSA intermedio (32'3% vs 67'7%).

3. Medición de la afectación por tumor en los cilindros de BTRP

En nuestra serie hemos cuantificado la afectación por tumor de los cilindros tanto en porcentaje como en milímetros, mediante un ocular milimetrado. También se midió la longitud total de los cilindros en milímetros obteniendo un rango de 4'5 mm a 18'3 mm, lo cual pone en evidencia el frecuente problema de la fragmentación de los mismos, con una variabilidad

considerable en su longitud final, lo cual hace poco precisa la medición del tumor en términos de porcentaje de afectación del cilindro. En un estudio reciente (Billis y cols., 2015) se plantea la cuestión de cual es la correspondencia de una determinada medida de tumor en mm con respecto a otra en porcentaje de los cilindros, pero la metodología utilizada es tan simple como imprecisa. Se trata de una serie de pacientes (n=17) que cumplen con los criterios preoperatorios de Epstein y se mide el tumor en los cilindros tanto en porcentaje como en milímetros. El rango obtenido en mm es 0'5- 2'5 y a partir de ahí se afirma directamente que la correspondencia de “no más de 50% de afectación en los cilindros” es igual a “no más de 2'5 mm de afectación en los cilindros”.

Nosotros hemos analizado la correlación entre afectación en porcentaje y la afectación mediante una correlación de Pearson. Teniendo en cuenta que la correlación positiva y perfecta obtendría un valor igual a 1 y la no existencia de correlación el valor 0, nuestro coeficiente de Pearson entre estas dos variables ha sido de 0'71. El diagrama de dispersión nos mostró como en los cilindros con menor afectación la medición era proporcional y coincidente, correspondiente a una misma función y cercanas a la misma recta, sin embargo, conforme la afectación del cilindro es mayor estas medidas son mucho mas dispares y no coincidentes entre si, separándose de los puntos de la recta determinada por una misma función. Sólo hay un estudio en la literatura que correlaciona diferentes medidas de cuantificación del tumor en BTRP de manera precisa, ofreciendo los coeficientes de Pearson para las mismas (Bismar y cols., 2003).

Estos hallazgos apoyan nuestra convicción respecto a la necesidad, cuando se trata de seleccionar posibles candidatos a VA, de informar la afectación por tumor de los cilindros tanto en porcentaje como en milímetros. Un estudio reciente (Berney y cols., 2014) informa acerca de la variabilidad en los informes de extensión tumoral en BTRP llevados a cabo por los patólogos europeos. Se realizó una encuesta web entre 661 miembros de la Red Europea de Uropatología. Se recibieron respuestas completas de 266 patólogos de 22 países europeos. Los resultados acerca de la práctica habitual fueron: la longitud total de los cilindros se informó en un 64%. El número de cilindros

positivos para tumor se dio en un 79%. La extensión lineal del tumor se informó en un 81%, dándola la mayoría de las veces en milímetros para cada cilindro (53%) seguido por la estimación del porcentaje de cáncer en cada cilindro (40%). A la vista de esta gran variabilidad en las metodologías utilizadas creemos que es necesario un mayor consenso internacional, para que los datos retrospectivos sean comparables entre las diferentes instituciones.

4. Valor pronóstico de las medidas de extensión del tumor en BTRP

Hemos correlacionado las diferentes medidas de carga tumoral en la biopsia (número de cilindros afectados, afectación tumoral en porcentaje de cilindro y afectación tumoral en mm) con los hallazgos en la pieza de PR. En el análisis bivalente el número de cilindros afectados mostró asociación con la presencia de invasión perineural en la pieza de PR, confirmándose como factor pronóstico independiente al realizar el análisis multivariante. Otros factores que se comportaron como predictores independientes en el análisis multivariante fueron la afectación por tumor, tanto medida en porcentaje como medida en milímetros, pero con respecto a la presencia de tumor insignificante en la pieza según la definición liberal de Epstein. También se realizó este mismo análisis respecto al concepto de tumor insignificante englobando las dos definiciones, clásica y liberal, y en ese caso la afectación medida en porcentaje se comportó como factor predictor independiente y la afectación medida en milímetros presentó una tendencia estadística hacia la significación. A este respecto, en 2003, Bismar y cols. publican en una serie global de 215 pacientes sometidos a PR en la que el porcentaje de tumor en los cilindros se comporta como predictor independiente de estadio patológico, y el número de cilindros positivos como predictor de órgano-confinación del tumor en la pieza de PR. En una serie española de 290 pacientes (López y cols., 2006), la longitud del tumor medida en milímetros se comportó como predictor de enfermedad no órgano-confinada. Más recientemente se ha publicado otra serie de 100 pacientes sometidos a PR (Brimo y cols., 2008) en los que el número de cilindros afectados, la afectación de los mismos en porcentaje y la afectación en milímetros se asocia al estadio patológico y a la progresión bioquímica. Quintal y cols., en 2011, publican su serie de 168 pacientes en los que el

número de cilindros afectados, la afectación medida en porcentaje y la afectación en milímetros se comportan en el análisis multivariante como predictores de enfermedad órgano-confinada. La afectación en mm y el número de cilindros afectados también fueron predictores de progresión bioquímica. Todas estas series muestran como las diferentes medidas de carga tumoral en la BTRP tienen un valor predictivo respecto del tumor en la pieza, pero todas ellas engloban pacientes sometidos a PR que pertenecían a diferentes categorías de riesgo. En nuestra serie hemos determinado el valor predictivo de dichas medidas en una cohorte clasificada como de muy bajo riesgo y hemos observado como continúan teniendo relevancia.

5. Valor pronóstico de los marcadores moleculares en BTRP

En este estudio hemos intentado identificar determinados marcadores moleculares en tejido de BTRP como predictores. Al determinar la relación entre el índice de proliferación Ki67 y los hallazgos en pieza de PR hemos observado como en el análisis bivariante parecía existir una asociación significativa tanto con ausencia de enfermedad órgano-confinada como con la presencia de invasión perineural. Sin embargo, al realizar el análisis multivariante, Ki67 no se confirmó como predictor independiente de ninguno de estos dos hallazgos en pieza de PR.

No obstante, a día de hoy, existen numerosas publicaciones en las que el índice de proliferación Ki67 se muestra como un prometedor predictor, no sólo de resultados en pieza quirúrgica, sino también de resultados clínicos en CaP, independientemente del tratamiento.

Varios autores han encontrado como la positividad de Ki67 se asocia a un mayor Score Gleason en la pieza de PR (Feneley y cols., 1996, Gunia y cols., 2008, Madani y cols., 2011, Verma y cols., 2015). Otros autores (Josefsson y cols., 2012) analizando una cohorte de 295 pacientes seguidos mediante “wacthful waiting”, han encontrado una correlación entre la positividad de Ki67 y el estadio clínico, tamaño del tumor en la pieza y Score Gleason en la misma, objetivando también una relación significativa con una más corta supervivencia cáncer específica. Los diferentes autores concluyen que Ki-67 puede ser

utilizado como factor pronóstico de hallazgos desfavorables en la pieza de prostatectomía.

También respecto a la capacidad predictora de resultados clínicos, en 2005, Revelos y cols. publican una serie de 130 pacientes sometidos a PR por CaP localizado, con una mediana de seguimiento de 28 meses. En esta cohorte se objetiva como el índice de proliferación Ki67 determinado en tejido de pieza quirúrgica se comporta como predictor de progresión bioquímica posterior.

Pero el papel de Ki67 a determinar en nuestro estudio no ha sido exactamente este. Nuestro objetivo era determinar la utilidad como predictor de eventos adversos en la pieza de PR en pacientes potencialmente seleccionables para VA. A este respecto sólo hay tres estudios en la literatura reciente. Jhavar y cols., en 2009, publican una cohorte prospectiva de 326 pacientes incluidos en un programa de VA. La variable principal fue el tiempo hasta la necesidad de tratamiento radical. Los factores significativamente asociados con el tiempo hasta el tratamiento radical, utilizando un análisis multivariante, fueron PSA densidad, Score Gleason en BTRP, estadio clínico, Ki-67 y PSA inicial. Otro estudio relevante en este contexto ha sido el de Khatami y cols., también en 2009. Se trata de 270 pacientes pertenecientes al brazo de vigilancia activa del ERSPC, de los que 70 fueron sometidos durante el seguimiento a PR. Los autores objetivaron como la positividad de Ki67 se correlacionó con tanto con el Score Gleason como con la progresión de la enfermedad. Por último, el estudio de Nagao y cols., en 2011, en el que se estudia una cohorte de 119 pacientes sometidos a PR con PSA preoperatorios ≤ 4 ng/ml. El objetivo era evaluar la efectividad de la tinción inmunohistoquímica Ki67 para discriminar tumores insignificantes de acuerdo con los criterios Epstein y los criterios del estudio PRIAS. Los resultados mostraron como Ki67 presentó una correlación significativa con el Score Gleason. Respecto a la sensibilidad y especificidad de la tinción Ki67 en la discriminación de los casos de cáncer de próstata clasificados como clínicamente insignificantes según los criterios de Epstein fueron 62,5 y 84,2%, respectivamente. La sensibilidad y especificidad de tinción de Ki67 en los

casos de cáncer de próstata clasificados como clínicamente insignificantes de acuerdo con los criterios del estudio PRIAS fueron 75 y 87,5%, respectivamente.

No obstante, con respecto a nuestros resultados en este particular, hay que resaltar que es posible que estén fuertemente influidos por la imposibilidad para determinar en los 48 pacientes de esta cohorte todos los marcadores estudiados. Esto se ha debido, en la mayoría de los casos, a la ausencia de suficiente cantidad de tejido tumoral en los cilindros de biopsia.

VI. CONCLUSIONES

1º Los criterios de Epstein de selección de pacientes para vigilancia activa muestran en nuestra serie una capacidad predictiva que concuerda e incluso supera, en la mayoría de los casos, a las series publicadas en la literatura.

2º La traducción clínica de la capacidad predictiva de nuestros criterios en nuestra población es una tasa de libre de progresión bioquímica de 95'8% con una mediana de seguimiento de 93 meses, ninguna progresión metastásica y una supervivencia cáncer-específica del 100%.

3º La edad tiene un valor pronóstico no despreciable en nuestra serie, de tal forma que los pacientes más añosos tienen mayor probabilidad de presentar hallazgos anatomopatológicos adversos en la pieza de prostatectomía radical. Esto nos lleva a hacer hincapié en la importancia del cálculo de la esperanza de vida de cada paciente, acorde con su comorbilidad y edad, antes de ofrecer un programa de vigilancia activa.

4º Otras variables clínicas prequirúrgicas también han mostrado valor como predictoras de tumor insignificante, tanto el PSA al diagnóstico como el volumen prostático, han mostrado relevancia en este respecto.

5º Varias medidas de carga tumoral en la biopsia (nº de cilindros afectados, afectación en % y afectación en mm) se han comportado como predictores independientes tanto de la ausencia de criterios de tumor insignificante en la pieza como de otros hallazgos adversos como es la invasión perineural.

6º A este respecto, en nuestro estudio queda claro como la fragmentación influye en la medición de la afectación del cilindro en porcentaje, siendo mucho más precisa su medición en milímetros, sobre todo a mayor afectación por tumor del mismo. Creemos que el patólogo juega un papel esencial en la selección de pacientes para VA, ya que una metodología estandarizada aportaría precisión y homogeneidad haciendo posible la comparación de unas series con otras.

7º En un futuro no lejano, la expresión de biomarcadores en tejido de BTRP permitirán al urólogo delinear la conducta terapéutica más apropiada. En la actualidad, a pesar de que los resultados de los estudios sobre las diferentes vías y cascadas de señalización oncogénica son prometedores, no existen todavía biomarcadores predictivos aplicables en la biopsia prostática rutinaria. Hasta entonces, la correcta interpretación morfológica de las biopsias prostáticas, utilizando una metodología consensuada, aportará precisión al elegir candidatos a un programa de vigilancia activa.

VII. BIBLIOGRAFÍA

A

Abdel-Khalek M, El-Baz M, Ibrahim el-H. Predictors of prostate cancer on extended biopsy in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: a multivariate analysis model. *BJU Int.* 2004 Sep;94(4):528-33.

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

Adlakha H, Bostwick DG. Paneth cell-like change in prostatic adenocarcinoma represents neuroendocrine differentiation: report of 30 cases. *Hum Pathol.* 1994 Feb;25(2):135-9.

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

Albertsen PC. The unintended burden of increased prostate cancer detection associated with prostate cancer screening and diagnosis. *Urology.* 2010 Feb;75(2):399-405.

Aleman M, Karakiewicz PI, Kupelian P, Kattan MW, Graefen M, Cagiannos I, Eastham J, Scardino PT, Huland H, Klein EA. Age and PSA predict likelihood of organ-confined disease in men presenting with PSA less than 10 ng/mL: implications for screening. *Urology.* 2003 Jul;62(1):70-4.

Amin MB, Tamboli P, Varma M, Srigley JR. Postatrophic hyperplasia of the prostate gland: a detailed analysis of its morphology in needle biopsy specimens. *Am J Surg Pathol.* 1999 Aug;23(8):925-31.

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

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

Auffenberg GB, Meeks JJ. Application of the 2013 American Urological Association early detection of prostate cancer guideline: who will we miss?. *World J Urol.* 2014 Aug;32(4):959-64.

Auprich M, Bjartell A, Chun FK, de la Taille A, Freedland SJ, Haese A, Schalken J, Stenzl A, Tombal B, van der Poel H. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol.* 2011 Nov;60(5):1045-54.

B

Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A, Seitz M, Stanislaus P, Montorsi F, Stief CG, Schröder F. Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *Eur Urol.* 2009 Jun;55(6):1321-30.

Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. *Cancer.* 2004 Nov 1;101(9):2001-5.

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

Berney DM, Algaba F, Camparo P, Compérat E, Griffiths D, Kristiansen G, Lopez-Beltran A, Montironi R, Varma M, Egevad L. Variation in reporting of

cancer extent and benign histology in prostate biopsies among European pathologists. *Virchows Arch.* 2014 May;464(5):583-7.

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

Billis A, Quintal MM, Freitas LL, Costa LB, Ferreira U. Predictive criteria of insignificant prostate cancer: what is the correspondence of linear extent to percentage of cancer in a single core?. *Int Braz J Urol.* 2015 Mar-Apr;41(2):367-72.

Bismar TA, Lewis JS Jr, Vollmer RT, Humphrey PA. Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion in prostate needle biopsy tissue in prediction of pathologic stage in a screening population. *Am J Surg Pathol.* 2003 Apr;27(4):432-40.

Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, Amin MB, Cohen M, Crawford D, Gospadarowicz M, Kaplan RS, Miller DS, Montironi R, Pajak TF, Pollack A, Srigley JR, Yarbro JW. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000 Jul;124(7):995-1000.

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

Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mège-Lechevallier F, Colombel M, Rouvière O. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol.* 2013 Jul;23(7):2019-29.

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

Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RA, Franks LM, Gellei B, Lee YS, Lundberg S, Sparke B, Sternby NH, Tulinius H. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer*. 1977 Nov 15;20(5):680-8.

Brimo F, Vollmer RT, Corcos J, Kotar K, Bégin LR, Humphrey PA, Bismar TA. Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core tissue. *Histopathology*. 2008 Aug;53(2):177-83.

Buhmeida A, Pyrhönen S, Laato M, Collan Y. Prognostic factors in prostate cancer. *Diagn Pathol*. 2006 Apr 3;1:4.

C

Carter HB, Epstein JI, Partin AW. Influence of age and prostate-specific antigen on the chance of curable prostate cancer among men with nonpalpable disease. *Urology*. 1999 Jan;53(1):126-30.

Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, Trock BJ, Metter EJ. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Nov 1;98(21):1521-7.

Carter HB. Nonpalpable prostate cancer detected in the prostate-specific antigen era. *World J Urol*. 1997;15(6):329-30.

Castro E, Eeles R. The role of BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer. *Asian J Androl*. 2012 May;14(3):409-14.

Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*. 1998 May 20;279(19):1542-7.

Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al . Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151(5):1283.

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

Ceylan C, Tonyali S, Keles I. Impact of positive surgical margin on biochemical recurrence following radical prostatectomy in locally advanced prostate cancer. *Kaohsiung J Med Sci.* 2016 Oct;32(10):514-517.

Cohen RJ, Wheeler TM, Bonkhoff H, Rubin MA. A proposal on the identification, histologic reporting, and implications of intraductal prostatic carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2007 Jul;131(7):1103-9.

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

Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, Mehta SS, Carroll PR. The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol.* 2004 Jun 1;22(11):2141-9.

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

D

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

De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, Trama A, Visser O, Brenner H, Ardanaz E, Bielska-Lasota M, Engholm G, Nennecke A, Siesling S, Berrino F, Capocaccia R; EUROCORE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE-5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014 Jan;15(1):23-34.

de Carvalho TM, Heijnsdijk EA, de Koning HJ. Estimating the risks and benefits of active surveillance protocols for prostate cancer: a microsimulation study. *BJU Int*. 2016 May 25. doi: 10.1111/bju.13542.

De Marzo AM, DeWeese TL, Platz EA, Meeker AK, Nakayama M, Epstein JI, Isaacs WB, Nelson WG. Pathological and molecular mechanisms of prostate carcinogenesis: implications for diagnosis, detection, prevention, and treatment. *J Cell Biochem*. 2004 Feb 15;91(3):459-77.

Dong F, Kattan MW, Steyerberg EW, Jones JS, Stephenson AJ, Schröder FH, Klein EA. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *J Urol*. 2008 Jul;180(1):150-4.

Donovan J, Hamdy F, Neal D, Peters T, Oliver S, Brindle L, Jewell D, Powell P, Gillatt D, Dedman D, Mills N, Smith M, Noble S, Lane A; ProtecT Study Group. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess*. 2003;7(14):1-88.

Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Cruijsen IW, Damhuis RA, Schröder FH, de Koning HJ. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Jun 18;95(12):868-78.

Dundore PA, Chevillat JC, Nascimento AG, Farrow GM, Bostwick DG. Carcinosarcoma of the prostate. Report of 21 cases. *Cancer*. 1995 Sep 15;76(6):1035-42.

E

Egan AJ, Lopez-Beltran A, Bostwick DG. Prostatic adenocarcinoma with atrophic features: malignancy mimicking a benign process. *Am J Surg Pathol*. 1997 Aug;21(8):931-5.

Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*. 2006 May;175(5):1605-12.

Eminaga O, Hinkelammert R, Titze U, Abbas M, Eltze E, Bettendorf O, Semjonow A. The presence of positive surgical margins in patients with organ-confined prostate cancer results in biochemical recurrence at a similar rate to that in patients with extracapsular extension and PSA \leq 10 ng/ml. *Urol Oncol*. 2014 Jan;32(1):32.e17-25.

Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; and the Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2015 Oct 21. [Epub ahead of print].

Epstein JI, Lieberman PH. Mucinous adenocarcinoma of the prostate gland. *Am J Surg Pathol*. 1985 Apr;9(4):299-308.

Epstein JI. Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Hum Pathol*. 1995. 26, 223-229.

Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Parretta E, Lenzi A, Giugliano D. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2013 Feb;36(2):132-9.

Etzioni R, Penson DF, Legler JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH, Feuer EJ. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Jul 3;94(13):981-90.

F

Farnsworth WE. Prostate stroma: physiology. *Prostate.* 1999 Jan 1;38(1):60-72.

Feneley MR, Young MP, Chinyama C, Kirby RS, Parkinson MC. Ki-67 expression in early prostate cancer and associated pathological lesions. *J Clin Pathol.* 1996 Sep;49(9):741-8.

Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013 Apr;49(6):1374-403.

Fine SW, Amin MB, Berney DM. et al. A Contemporary Update on Pathology Reporting for Prostate Cancer: Biopsy and Radical Prostatectomy Specimens. *Eur Urol* 2012;62: 20-39.

Fischer M, Visser A, Voerman B, et al. Treatment decision making in prostate cancer: patients' participation in complex decisions. *Patient Educ Couns* 2006;63(3):308– 313.

Freedland SJ, Terris MK, Csathy GS, Kane CJ, Amling CL, Presti JC Jr, Dorey F, Aronson WJ; Search Database Study Group. Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. *J Urol.* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2215-20.

G

Gaudin PB, Epstein JI. Adenosis of the prostate. Histologic features in needle biopsy specimens. *Am J Surg Pathol*. 1995 Jul;19(7):737-47.

Ghann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *J Am Med Assoc* 1995; 273(4):289.

Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*. 1966 Mar;50(3):125-8.

Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. 2008 Sep;54(3):581-8.

Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, Han M, Kuban DA, Sartor AO, Stanford JL, Zietman A, Carroll P. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol*. 2009 Nov;182(5):2232-41.

Grignon DJ, Ro JY, Ordoñez NG, Ayala AG, Cleary KR. Basal cell hyperplasia, adenoid basal cell tumor, and adenoid cystic carcinoma of the prostate gland: an immunohistochemical study. *Hum Pathol*. 1988 Dec;19(12):1425-33.

Grignon DJ, Ro JY, Srigley JR, Troncoso P, Raymond AK, Ayala AG. Sclerosing adenosis of the prostate gland. A lesion showing myoepithelial differentiation. *Am J Surg Pathol*. 1992 Apr;16(4):383-91.

Groome PA, Rohland SL, Siemens DR, Brundage MD, Heaton J, Mackillop WJ. Assessing the impact of comorbid illnesses on death within 10 years in prostate cancer treatment candidates. *Cancer*. 2011 Sep 1;117(17):3943-52

Gunia S, Albrecht K, Koch S, Herrmann T, Ecke T, Loy V, Linke J, Siegsmund M, May M. Ki67 staining index and neuroendocrine differentiation aggravate adverse prognostic parameters in prostate cancer and are characterized by negligible inter-observer variability. *World J Urol.* 2008 Jun;26(3):243-50.

Guo CC, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. *Mod Pathol.* 2006 Dec;19(12):1528-35.

H

Heidegger I, Ladurner M, Skradski V, Klocker H, Schäfer G, Horninger W, Bektic J. Adverse pathological findings in needle biopsy gleason score 6 prostate cancers with low and intermediate preoperative PSA levels following radical prostatectomy. *Anticancer Res.* 2012 Dec;32(12):5481-5.

Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Villers A, Páez A, Moss SM, Zappa M, Tammela TL, Mäkinen T, Carlsson S, Korfage IJ, Essink-Bot ML, Otto SJ, Draisma G, Bangma CH, Roobol MJ, Schröder FH, de Koning HJ. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med.* 2012 Aug 16;367(7):595-605.

Heinlein CA, Chang C. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr Rev.* 2004 Apr;25(2):276-308.

Hekal IA, El-Tabey NA, Nabeeh MA, El-Assmy A, Abd El-Hameed M, Nabeeh A, Ibrahiem EI. Validation of Epstein criteria of insignificant prostate cancer in Middle East patients. *Int Urol Nephrol.* 2010 Sep;42(3):667-71.

Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol.* 2012 Apr;30(2):143-8.

Hessels D, van Gils MP, van Hooij O, Jannink SA, Witjes JA, Verhaegh GW, Schalken JA. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining

clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate*. 2010 Jan 1;70(1):10-6.

Hierro I. Estudio microscópico de la biopsia prostática extensiva y de las muestras de RTU. Estudio microscópico de las piezas de prostatectomía. Caps 3 y 4 en la Guía: Recomendaciones de buena práctica en el manejo de muestras, aplicación de inmunohistoquímica y marcadores moleculares en Uropatología del libro blanco de la SEAP. 2015.

Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, Okegawa T, Miura I, Miyata A, Kato M, Sugisaki H, Tomaru T. Significance of serum free prostate specific antigen in the screening of prostate cancer. *J Urol*. 1996 Dec;156(6):1964-8.

Hong SK, Yu JH, Han BK, Chang IH, Jeong SJ, Byun SS, Lee HJ, Choe G, Lee SE. Association of prostate size and tumor grade in Korean men with clinically localized prostate cancer. *Urology*. 2007 Jul;70(1):91-5.

Horwich A, Parker C, de Reijke T, Kataja V, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24 (Supplement 6): 106–114.

I

Ilic D, Misso M. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas*. 2012 Aug;72(4):269-76.

Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, et al. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jan;1:CD004720.

J

Jack GS, Cookson MS, Coffey CS, Vader V, Roberts RL, Chang SS, Smith JA Jr, Shappell SB. Pathological parameters of radical prostatectomy for clinical stages T1c versus T2 prostate adenocarcinoma: decreased pathological stage and increased detection of transition zone tumors. *J Urol*. 2002 Aug;168(2):519-24.

Jansson KF, Akre O, Garmo H, Bill-Axelsson A, Adolfsson J, Stattin P, Bratt O. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol*. 2012 Oct;62(4):656-61.

Jeldres C, Latouff JB, Saad F. Predicting life expectancy in prostate cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2009 Sep;3(3):166-9.

Jeldres C, Suardi N, Walz J, Hutterer GC, Ahyai S, Lattouf JB, Haese A, Graefen M, Erbersdobler A, Heinzer H, Huland H, Karakiewicz PI. Validation of the contemporary epstein criteria for insignificant prostate cancer in European men. *Eur Urol*. 2008 Dec;54(6):1306-13.

Jhavar S, Bartlett J, Kovacs G, Corbishley C, Dearnaley D, Eeles R, Khoo V, Huddart R, Horwich A, Thompson A, Norman A, Brewer D, Cooper CS, Parker C. Biopsy tissue microarray study of Ki-67 expression in untreated, localized prostate cancer managed by active surveillance. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2009;12(2):143-7.

Josefsson A, Wikström P, Egevad L, Granfors T, Karlberg L, Stattin P, Bergh A. Low endoglin vascular density and Ki67 index in Gleason score 6 tumours may identify prostate cancer patients suitable for surveillance. *Scand J Urol Nephrol*. 2012 Aug;46(4):247-57.

K

Khatami A, Aus G, Damber JE, Lilja H, Lodding P, Hugosson J. PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening-detected prostate cancer: results from the European randomized study of screening for prostate cancer, Sweden section. *Int J Cancer*. 2007 Jan 1;120(1):170-4.

Khatami A, Hugosson J, Wang W, Damber JE. Ki-67 in screen-detected, low-grade, low-stage prostate cancer, relation to prostate-specific antigen doubling time, Gleason score and prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol*. 2009;43(1):12-8.

Kron K, Pethe V, Briollais L, Sadikovic B, Ozcelik H, Sunderji A, Venkateswaran V, Pinthus J, Fleshner N, van der Kwast T, Bapat B. Discovery of novel hypermethylated genes in prostate cancer using genomic CpG island microarrays. *PLoS One*. 2009;4(3):e4830

L

Lawrentschuk N, Klotz L. Active surveillance for favorable-risk prostate cancer: a short review. *Korean J Urol*. 2010 Oct;51(10):665-70.

Lee F, Torp-Pedersen ST, McLeary RD. Diagnosis of prostate cancer by transrectal ultrasound. *Urol Clin North Am*. 1989 Nov;16(4):663-73.

Lee MC, Dong F, Stephenson AJ, Jones JS, Magi-Galluzzi C, Klein EA. The Epstein criteria predict for organ-confined but not insignificant disease and a high likelihood of cure at radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2010 Jul;58(1):90-5.

Lee SE, Kim DS, Lee WK, Park HZ, Lee CJ, Doo SH, Jeong SJ, Yoon CY, Byun SS, Choe G, Hwang SI, Lee HJ, Hong SK. Application of the Epstein criteria for prediction of clinically insignificant prostate cancer in Korean men. *BJU Int*. 2010 Jun;105(11):1526-30

Leibovich BC, Cheng L, Weaver AL, Myers RP, Bostwick DG. Outcome prediction with p53 immunostaining after radical prostatectomy in patients with locally advanced prostate cancer. *J Urol*. 2000 Jun;163(6):1756-60.

Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol*. 2012;4:1-11.

Levi AW, Epstein JI. Pseudohyperplastic prostatic adenocarcinoma on needle biopsy and simple prostatectomy. *Am J Surg Pathol*. 2000 Aug;24(8):1039-46.

Lewis JS Jr, Vollmer RT, Humphrey PA. Carcinoma extent in prostate needle biopsy tissue in the prediction of whole gland tumor volume in a screening population. *Am J Clin Pathol*. 2002 Sep;118(3):442-50.

Lippman SM. Cancer prevention research: back to the future. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2009 Jun;2(6):503-13.

Loeb S, Catalona WJ. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol*. 2014 Apr;6(2):74-7.

Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, Rosario DJ, Scattoni V, Lotan Y. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol*. 2013 Dec;64(6):876-92.

López JI, Etxezarraga C. The combination of millimetres of cancer and Gleason index in core biopsy is a predictor of extraprostatic disease. *Histopathology*. 2006 May;48(6):663-7.

Louie-Johnsun M, Neill M, Treurnicht K, Jarmulowicz M, Eden C. Final outcomes of patients with low-risk prostate cancer suitable for active surveillance but treated surgically. *BJU Int*. 2009 Nov;104(10):1501-4.

M

Madani SH, Ameli S, Khazaei S, Kanani M, Izadi B. Frequency of Ki-67 (MIB-1) and P53 expressions among patients with prostate cancer. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011 Oct-Dec;54(4):688-91.

Mazzucchelli R, Barbisan F, Santinelli A, Lopez-Beltran A, Cheng L, Scarpelli M, Montironi R. Immunohistochemical expression of prostate tumor overexpressed 1 in cystoprostatectomies with incidental and insignificant prostate cancer. Further evidence for field effect in prostatic carcinogenesis. *Hum Pathol.* 2011 Dec;42(12):1931-6.

McNeal JE, Reese JH, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Cribriform adenocarcinoma of the prostate. *Cancer.* 1986 Oct 15;58(8):1714-9.

McNeal JE, Yemoto CE. Spread of adenocarcinoma within prostatic ducts and acini. Morphologic and clinical correlations. *Am J Surg Pathol.* 1996;20:802–814.

McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1988;12:619–33.

Mellinger GT. Prognosis of prostatic carcinoma. *Recent Results Cancer Res.* 1977;(60):61-72.

Merrimen JL, Jones G, Walker D, Leung CS, Kapusta LR, Srigley JR. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol.* 2009 Aug;182(2):485-90.

Meyers FJ, Gumerlock PH, Chi SG, Borchers H, Deitch AD, deVere White RW. Very frequent p53 mutations in metastatic prostate carcinoma and in matched primary tumors. *Cancer.* 1998 Dec 15;83(12):2534-9.

Miyai K, Divatia MK, Shen SS, Miles BJ, Ayala AG, Ro JY. Heterogeneous clinicopathological features of intraductal carcinoma of the prostate: a comparison between "precursor-like" and "regular type" lesions. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014 Apr 15;7(5):2518-26.

Miyake H, Sakai I, Harada K, Hara I, Eto H. Prediction of potentially insignificant prostate cancer in men undergoing radical prostatectomy for clinically organ-confined disease. *Int J Urol.* 2005 Mar;12(3):270-4.

Montironi R, Cheng L, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Mikuz G, Kirkali Z, Montorsi F. Original Gleason System Versus 2005 ISUP Modified Gleason System: The Importance of Indicating Which System Is Used in the Patient's Pathology and Clinical Reports. *Eur Urol.* 2010 Sep;58(3):369-73.

Montironi R, Hammond EH, Lin DW, Gore JL, Srigley JR, Samaratunga H, Egevad L, Rubin MA, Nacey J, Klotz L, Sandler H, Zietman AL, Holden S, Humphrey PA, Evans AJ, Delahunt B, McKenney JK, Berney D, Wheeler TM, Chinnaiyan A, True L, Knudsen B, Epstein JI, Amin MB; College of American Pathologists.; International Society of Urological Pathology.; Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Consensus statement with recommendations on active surveillance inclusion criteria and definition of progression in men with localized prostate cancer: the critical role of the pathologist. *Virchows Arch.* 2014 Dec;465(6):623-8.

Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggener S, Emberton M, Fütterer JJ, Gill IS, Grubb Iii RL, Hadaschik B, Klotz L, Margolis DJ, Marks LS, Melamed J, Oto A, Palmer SL, Pinto P, Puech P, Punwani S, Rosenkrantz AB, Schoots IG, Simon R, Taneja SS, Turkbey B, Ukimura O, van der Meulen J, Villers A, Watanabe Y; START Consortium. Standards of reporting for MRI-targeted biopsy studies (START) of the prostate: recommendations from an International Working Group. *Eur Urol.* 2013 Oct;64(4):544-52.

Murphy SJ, Karnes RJ, Kosari F, Castellar BE, Kipp BR, Johnson SH, Terra S, Harris FR, Halling GC, Klein JL, Nasir A, Bergstrahl E, Rangel LJ, Sukov WR,

Vasmatzis G, Cheville JC. Integrated analysis of the genomic instability of PTEN in clinically insignificant and significant prostate cancer. *Mod Pathol.* 2016 Feb;29(2):143-56.

Myers RB, Grizzle WE. Changes in biomarker expression in the development of prostatic adenocarcinoma. *Biotech Histochem.* 1997 Mar;72(2):86-95.

N

Nagao K, Yamamoto Y, Hara T, Komatsu H, Inoue R, Matsuda K, Matsumoto H, Hara T, Sakano S, Baba Y, Matsuyama H. Ki67 and BUBR1 may discriminate clinically insignificant prostate cancer in the PSA range <4 ng/ml. *Jpn J Clin Oncol.* 2011 Apr;41(4):555-64.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology.

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

Navone NM, Labate ME, Troncoso P, Pisters LL, Conti CJ, von Eschenbach AC, Logothetis CJ. p53 mutations in prostate cancer bone metastases suggest that selected p53 mutants in the primary site define foci with metastatic potential. *J Urol.* 1999 Jan;161(1):304-8.

Nelson PS. Predicting prostate cancer behavior using transcript profiles. *J Urol.* 2004 Nov;172(5 Pt 2):S28-32.

Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:366-81.

Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cáncer. *N Engl J Med.* 2003 Jul 24;349(4):366-81.

Netto GJ, Epstein JI. Widespread high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostatic needle biopsy: a significant likelihood of subsequently diagnosed adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2006 Sep;30(9):1184-8.

Newton MR, Phillips S, Chang SS, Clark PE, Cookson MS, Davis R, Fowke JH, Herrell SD, Baumgartner R, Chan R, Mishra V, Blume JD, Smith JA Jr, Barocas DA. Smaller prostate size predicts high grade prostate cancer at final pathology. *J Urol.* 2010 Sep;184(3):930-7.

O

Oon SF, Watson RW, O'Leary JJ, Fitzpatrick JM. Epstein criteria for insignificant prostate cancer. *BJU Int.* 2011 Aug;108(4):518-25.

Ordóñez NG, Ro JY, Ayala AG. Metastatic prostatic carcinoma presenting as an oncocytic tumor. *Am J Surg Pathol.* 1992 Oct;16(10):1007-12.

Overholser S, Nielsen M, Torkko K, Cwilka D, Weaver B, Shi X, Leach RJ, Hernandez J, Huang T, Thompson IM Jr, Thompson IM 3rd. Active Surveillance is an Appropriate Management Strategy for a Proportion of Men Diagnosed with Prostate Cancer by Prostate Specific Antigen Testing. *J Urol.* 2015 Sep;194(3):680-4.

P

Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology.* 2001 Dec;58(6):843-8.

Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, Walsh PC. J The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *Urol.* 1993 Jul;150(1):110-4.

Pienta KJ, Bradley D. Mechanisms underlying the development of androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2006 Mar 15;12(6):1665-71.

Ploussard G, Epstein JI, Montironi R, Carroll PR, Wirth M, Grimm MO, Bjartell AS, Montorsi F, Freedland SJ, Erbersdobler A, van der Kwast TH. The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer. *Eur Urol.* 2011 Aug;60(2):291-303.

Ploussard G, Isbarn H, Briganti A, Sooriakumaran P, Surcel CI, Salomon L, Freschi M, Mirvald C, van der Poel HG, Jenkins A, Ost P, van Oort IM, Yossepowitch O, Giannarini G, van den Bergh RC; Members of the Prostate Cancer Working Group of the Young Academic Urologists Working Party of the European Association of Urology. Can we expand active surveillance criteria to include biopsy Gleason 3+4 prostate cancer? A multi-institutional study of 2,323 patients. *Urol Oncol.* 2015 Feb;33(2):71.e1-9.

Poblet E, Gomez-Tierno A, Alfaro L. Prostatic carcinosarcoma: a case originating in a previous ductal adenocarcinoma of the prostate. *Pathol Res Pract.* 2000;196(8):569-72.

Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA.* 1995 Feb 15;273(7):548-52.

Powell IJ, Vigneau FD, Bock CH, Ruterbusch J, Heilbrun LK. Reducing prostate cancer racial disparity: evidence for aggressive early prostate cancer PSA testing of African American men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Aug;23(8):1505-11.

Prives C, Hall PA. The p53 pathway. *J Pathol.* 1999 Jan;187(1):112-26.

Q

Quinn DI, Henshall SM, Head DR, Golovsky D, Wilson JD, Brenner PC, Turner JJ, Delprado W, Finlayson JF, Stricker PD, Grygiel JJ, Sutherland RL. Prognostic significance of p53 nuclear accumulation in localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Cancer Res.* 2000 Mar 15;60(6):1585-94.

Quintal MM, Meirelles LR, Freitas LL, Magna LA, Ferreira U, Billis A. Various morphometric measurements of cancer extent on needle prostatic biopsies: which is predictive of pathologic stage and biochemical recurrence following radical prostatectomy?. *Int Urol Nephrol.* 2011 Sep;43(3):697-705.

R

Reese AC, Cowan JE, Brajtbord JS, Harris CR, Carroll PR, Cooperberg MR. The quantitative Gleason score improves prostate cancer risk assessment. *Cancer* 2012; 118(24):6046–54.

Revelos K, Petraki C, Gregorakis A, Scorilas A, Papanastasiou P, Tenta R, Koutsilieris M. p27(kip1) and Ki-67 (MIB1) immunohistochemical expression in radical prostatectomy specimens of patients with clinically localized prostate cancer. *In Vivo.* 2005 Sep-Oct;19(5):911-20.

Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology.* 1993 Oct;42(4):365-74.

Ro JY, Ayala AG, Ordonez NG, Cartwright J Jr, Mackay B. Intraluminal crystalloids in prostatic adenocarcinoma. Immunohistochemical, electron microscopic, and x-ray microanalytic studies. *Cancer.* 1986 Jun 15;57(12):2397-407.

Robinson BD, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate without invasive carcinoma on needle biopsy: emphasis on radical prostatectomy findings. *J Urol.* 2010 Oct;184(4):1328-33.

Ross AE, Loeb S, Landis P, Partin AW, Epstein JI, Kettermann A, Feng Z, Carter HB, Walsh PC. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol.* 2010 Jun 10;28(17):2810-6.

Rubin MA, de La Taille A, Bagiella E, Olsson CA, O'Toole KM. Cribriform carcinoma of the prostate and cribriform prostatic intraepithelial neoplasia: incidence and clinical implications. *Am J Surg Pathol.* 1998 Jul;22(7):840-8.

Rubin MA, Gerstein A, Reid K, Bostwick DG, Cheng L, Parsons R, Papadopoulos N. 10q23.3 loss of heterozygosity is higher in lymph node-positive (pT2-3,N+) versus lymph node-negative (pT2-3,N0) prostate cancer. *Hum Pathol.* 2000 Apr;31(4):504-8.

S

Sailer V, Stephan C, Wernert N, Perner S, Jung K, Dietel M, Kristiansen G. Comparison of p40 ($\Delta Np63$) and p63 expression in prostate tissues--which one is the superior diagnostic marker for basal cells?. *Histopathology.* 2013 Jul;63(1):50-6.

Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Määttänen L, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, Bangma CH, Carlsson S, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Hakama M, Stenman UH, Kujala P, Taari K, Aus G, Huber A, van der Kwast TH, van Schaik RH, de Koning HJ, Moss SM, Auvinen A; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014 Dec 6;384(9959):2027-35.

Schröder FH. Screening, early detection, and treatment of prostate cancer: a European view. *Urology*. 1995 Sep;46(3 Suppl A):62-70. Review.

Sevoll E, Saeter T and Vlatkovic L et al (). Impact of a tertiary Gleason pattern 4 or 5 on clinical failure and mortality after radical prostatectomy for clinically localised prostate cancer. *BJU Int*. 2012; 109:1489-1494.

Shariat SF, Roehrborn CG. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol*. 2008 Fall;10(4):262-80.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015 Jan-Feb;65(1):5-29.

Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer*. 1993 Feb 1;71(3 Suppl):933-8.

Stamey TA, Johnstone IM, McNeal JE, Lu AY, Yemoto CM. Preoperative serum prostate specific antigen levels between 2 and 22 ng./ml. correlate poorly with post-radical prostatectomy cancer morphology: prostate specific antigen cure rates appear constant between 2 and 9 ng./ml. *J Urol*. 2002 Jan;167(1):103-11.

Stephenson RA. Prostate cancer trends in the era of prostate-specific antigen. An update of incidence, mortality, and clinical factors from the SEER database. *Urol Clin North Am*. 2002 Feb;29(1):173-81.

Suardi N, Gallina A, Capitanio U, Salonia A, Lughezzani G, Freschi M, Mottrie A, Rigatti P, Montorsi F, Briganti A. Age-adjusted validation of the most stringent criteria for active surveillance in low-risk prostate cancer patients. *Cancer*. 2012 Feb 15;118(4):973-80.

T

Tewari A, Gamito EJ, Crawford ED, Menon M. Biochemical recurrence and survival prediction models for the management of clinically localized prostate cancer. *Clin Prostate Cancer*. 2004 Mar;2(4):220-7.

Thompson IM, Tangen CM. Prostate cancer screening comes of age. *Lancet*. 2014 Dec 6;384(9959):2004-6.

Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Røder MA, Berg KD, Iversen P. Active surveillance for clinically localized prostate cancer--a systematic review. *J Surg Oncol*. 2014 Jun;109(8):830-5.

Thomson AA. Mesenchymal mechanisms in prostate organogenesis. *Differentiation* 2008;76(6):587-98.

Tran TT, Sengupta E, Yang XJ. Prostatic foamy gland carcinoma with aggressive behavior: clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural analysis. *Am J Surg Pathol*. 2001 May;25(5):618-23.

Uchijima Y, Ito H, Takahashi M, Yamashina M. Prostate mucinous adenocarcinoma with signet ring cell. *Urology*. 1990 Sep;36(3):267-8.

V

Van der Kwast T, Bubendorf L, Mazerolles C, et al. Guidelines on processing and reporting of prostate biopsies: the 2013 update of the pathology committee of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Virchows Arch* 2013; 463:367-377.

Van Leenders G, Dijkman H, Hulsbergen-van de Kaa C, Ruiters D, Schalken J. Demonstration of intermediate cells during human prostate epithelial differentiation in situ and in vitro using triple-staining confocal scanning microscopy. *Lab Invest*. 2000 Aug;80(8):1251-8.

Vasarainen H, Malmi H, Määttänen L, Ruutu M, Tammela T, Taari K, Rannikko A, Auvinen A. Effects of prostate cancer screening on health-related quality of life: results of the Finnish arm of the European randomized screening trial (ERSPC). *Acta Oncol.* 2013 Nov;52(8):1615-21.

Venderbos LD, Bokhorst LP, Bangma CH, Roobol MJ. Active surveillance: oncologic outcome. *Curr Opin Urol.* 2013 May;23(3):268-72.

Verhagen AP, Ramaekers FC, Aalders TW, Schaafsma HE, Debruyne FM, Schalken JA. Colocalization of basal and luminal cell-type cytokeratins in human prostate cancer. *Cancer Res.* 1992 Nov 15;52(22):6182-7.

Villers A, Steg A, Boccon-Gibod L. Anatomy of the prostate: review of the different models. *Eur Urol.* 1991;20(4):261-8.

W

Wadelius M, Autrup JL, Stubbins MJ, Andersson SO, Johansson JE, Wadelius C, Wolf CR, Autrup H, Rane A. Polymorphisms in NAT2, CYP2D6, CYP2C19 and GSTP1 and their association with prostate cancer. *Pharmacogenetics.* 1999 Jun;9(3):333-40.

Wadhwa H, Terris MK, Aronson WJ, Kane CJ, Amling CL, Cooperberg MR, Freedland SJ, Abern MR. Long-term oncological outcomes of apical positive surgical margins at radical prostatectomy in the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital cohort. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016 Dec;19(4):423-428.

Walz J, Suardi N, Shariat SF, Jeldres C, Perrotte P, Graefen M, Widmer H, Arjane P, Valiquette L, Hutterer G, Saad F, Karakiewicz PI. Accuracy of life tables in predicting overall survival in patients after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2008 Jul;102(1):33-8.

Wang L, McDonnell SK, Elkins DA, Slager SL, Christensen E, Marks AF, Cunningham JM, Peterson BJ, Jacobsen SJ, Cerhan JR, Blute ML, Schaid DJ, Thibodeau SN. Analysis of the RNASEL gene in familial and sporadic prostate cancer. *Am J Hum Genet.* 2002 Jul;71(1):116-23.

Weinberg DS, Weidner N. Concordance of DNA content between prostatic intraepithelial neoplasia and concomitant invasive carcinoma. Evidence that prostatic intraepithelial neoplasia is a precursor of invasive prostatic carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 1993 Nov;117(11):1132-7.

Wilcox G, Soh S, Chakraborty S, Scardino PT, Wheeler TM. Patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia associated with clinically aggressive prostate cancer. *Hum Pathol.* 1998 Oct;29(10):1119-23.

Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, et al . American Cancer Society Prostate Cancer Advisory Committee. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60(2):70.

X

Xu J, Zheng SL, Komiya A, Mychaleckyj JC, Isaacs SD, Hu JJ, Sterling D, Lange EM, Hawkins GA, Turner A, Ewing CM, Faith DA, Johnson JR, Suzuki H, Bujnovszky P, Wiley KE, DeMarzo AM, Bova GS, Chang B, Hall MC, McCullough DL, Partin AW, Kassabian VS, Carpten JD, Bailey-Wilson JE, Trent JM, Ohar J, Bleecker ER, Walsh PC, Isaacs WB, Meyers DA. Germline mutations and sequence variants of the macrophage scavenger receptor 1 gene are associated with prostate cancer risk. *Nat Genet.* 2002 Oct;32(2):321-5.

Y

Yamada Y, Sakamoto S, Sazuka T, Goto Y, Kawamura K, Imamoto T, Nihei N, Suzuki H, Akakura K, Ichikawa T. Validation of active surveillance criteria for pathologically insignificant prostate cancer in Asian men. *Int J Urol.* 2016

Jan;23(1):49-54.

Yossepowitch O, Briganti A, Eastham JA, Epstein J, Graefen M, Montironi R, Touijer K. Positive surgical margins after radical prostatectomy: a systematic review and contemporary update. *Eur Urol*. 2014 Feb;65(2):303-13.

Z

Zeliadt SB, Ramsey SD, Potosky AL, et al. Association of preexisting symptoms with treatment decisions among newly diagnosed prostate cancer patients. *Patient* 2008;1(3):189.

Zhao J, Epstein JI. High-grade foamy gland prostatic adenocarcinoma on biopsy or transurethral resection: a morphologic study of 55 cases. *Am J Surg Pathol*. 2009 Apr;33(4):583-90