

TESIS DOCTORAL



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

*DEPARTAMENTO FISIOLÓGÍA HUMANA, HISTOLOGÍA HUMANA, ANATOMÍA
PATOLÓGICA Y EDUCACIÓN FÍSICA DEPORTIVA
FACULTAD DE MEDICINA*

***REPERCUSIONES CLÍNICAS DE ESPECIFICAR LA
LOCALIZACIÓN DEL TUMOR EN LAS BIOPSIAS DE PRÓSTATA
AMPLIADAS, EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA
LOCALIZADO, SOMETIDOS A PROSTATECTOMÍA RADICAL
LAPAROSCÓPICA***

AUTOR

RAMÓN BONILLA PARRILLA

DIRECTORA

Dra. M^a ISABEL HIERRO MARTIN

Málaga, 2016





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Ramón Bonilla Parrilla

 <http://orcid.org/0000-0002-5712-7446>

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



**A mi padre Ramón,
ayer, hoy y siempre.**

**A mi madre Silvia,
por su cariño y sus sacrificios.**

**A Mónica, Irene y Carmen,
mis princesas.**



DEPARTAMENTO FISIOLÓGIA HUMANA, HISTOLOGÍA HUMANA,
ANATOMÍA PATOLÓGICA Y EDUCACIÓN FÍSICA DEPORTIVA
Facultad de Medicina
Universidad de Málaga

Dra. M^ª Isabel Hierro Martín, Jefa de Sección y Tutora Clínica de Anatomía Patológica en el Hospital Universitario “Virgen de la Victoria” de Málaga.

INFORMA: *Que D. Ramón Bonilla Parrilla, ha obtenido y estudiado, bajo mi dirección, el material necesario para la realización de su Tesis Doctoral titulada: “REPERCUSIONES CLÍNICAS DE ESPECIFICAR LA LOCALIZACIÓN DEL TUMOR EN LAS BIOPSIAS DE PRÓSTATA AMPLIADAS, EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO, SOMETIDOS A PROSTATECTOMÍA RADICAL LAPAROSCÓPICA.”, la cual ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo la que suscribe, revisado la presente tesis y estando conforme para ser juzgada a fin de que opte al grado de DOCTOR EN MEDICINA por la Universidad de Málaga*

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes expide la presente

En Málaga, a 10 de febrero de 2016

Fdo. Dra. M^ª Isabel Hierro Martín

**“Los que dicen que es imposible
no deberían molestar a los que lo están haciendo”**

Albert Einstein



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AGRADECIMIENTOS

A la **Dra. Dña. Isabel Hierro Martín**, Jefa de Sección y Tutora Clínica de Anatomía Patológica en el Hospital Universitario “Virgen de la Victoria” de Málaga, Directora de este trabajo que con su paciencia y perseverancia ha conseguido que salga hacia adelante este proyecto.

A la **Dra. Dña. Martina Álvarez Pérez**, Profesora del Dpto. de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de Málaga, por ser parte fundamental en esta tesis. Gracias por tu ayuda totalmente desinteresada y sin condiciones. Por tu infinita paciencia.

Al **Dr. D. Fco. Javier Machuca Santa Cruz**, Jefe de Servicio de Urología del Hospital Universitario “Virgen de la Victoria” de Málaga, por haberme ayudado en mi desarrollo profesional. Más a su lado que bajo sus órdenes.

Al **Dr. D. Bernardo Herrera Imbroda**, compañero en el Servicio de Urología del Hospital Universitario “Virgen de la Victoria”, por su ayuda y colaboración en la elaboración de la tesis doctoral.

A todos los **miembros del Servicio de Urología del Hospital Universitario “Virgen de la Victoria” de Málaga** (adjuntos, residentes, administrativo, enfermeras, auxiliares, etc.) por ayudarme a desarrollar mi trabajo en un día a día.

A todos los **miembros del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario “Virgen de la Victoria” de Málaga y del Dpto. de Histología y Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la UMA** por su especial colaboración para completar y finalizar mi trabajo.

A mis socios en el **Instituto de Urología de Málaga, el Dr. D. Antonio Martín Morales, el Dr. D. Emilio Julve Villalta y el Dr. D. Jorge Soler Martínez**, que han colaborado de forma directa e indirecta para poder acabar este trabajo. Es un lujo poder trabajar con vosotros.

A toda mi gente, a mis hermanos, **José Manuel, Silvia y Rocío**, con los que conformo esta gran familia que somos. Gracias por todo.

A mi esposa **Mónica**, y mis hijas **Irene y Carmen**, que sois el motor y mi combustible en mí día a día. Sois las que soportáis mi ausencias en tantas horas de trabajo y esfuerzo, pero las que más lo entendéis y perdonáis.

A mis padres, a **Ramón y a Silvia**, por todo lo que me han dado, por todos los sacrificios que hicisteis por mí para darme la mejor formación que he podido tener. Por todo lo que me habéis enseñado. Porque nunca os podré estar suficientemente agradecido.

Y a todas aquellas personas que se han cruzado a lo largo de mi vida, algunas muy especiales. De todas tomé algo, siempre lo positivo y que, de una forma u otra, han ayudado en la realización y finalización de este trabajo.

ABREVIATURAS y SIGLAS

- PSA: Prostatic Specific Antigen (Antígeno Prostático Específico)
- RNM: Resonancia Nuclear Magnética
- CaP: Cáncer de Próstata.
- ETR: ecografía transrectal.
- HBP: Hiperplasia benigna de próstata
- SEER: The Surveillance, Epidemiology, and End Results, en EE.UU.
- ZP: zona periférica de la próstata
- ZT: zona transicional de la próstata
- AVAC: (años de vida ajustados por calidad)
- PLCO: US Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Screening Trial
- ERSPC: European Randomized Study of Screening Prostate Cancer
- PIVOT: Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial
- TR: tacto rectal.
- PSADT: duplicación del tiempo de PSA
- PSAD: PSA densidad.
- PHI: Prostate Health Index
- VPP: Valor predictivo positivo.
- FP: falso positivos
- FN: falso negativo.
- ESUR: Sociedad Europea de Radiología Urogenital
- PI-RADS v1: Prostate Imaging Reporting and Data System, versión 1
- ACR: Colegio Americano de Radiología
- PI-RADS v2: Prostate Imaging Reporting and Data System, version 2
- Cc: centímetros cúbicos
- mm: milímetros
- min.: minutos
- PIN: neoplasia intraepitelial prostática
- ISUP: International Society of Uro pathology
- RTU: resección transuretral.
- Grs: gramos
- H-E: Hematoxilina-eosina (tinción)

- pTNM: sistema de clasificación internacional de los tumores.
- mmHG: milímetros de mercurio
- APD: Apex lateral derecho.
- AMD: Apex medial derecho.
- MLD: Medio lateral derecho.
- MMD: Medio medial derecho.
- PLD: Proximal lateral derecho.
- PMD: Proximal medial derecho.
- ALI: Apex lateral izquierdo.
- AMI: Apex medial izquierdo.
- MLI: Medio lateral izquierdo.
- MMI: Medio medial izquierdo.
- PLI: Proximal lateral izquierdo.
- PMI: Proximal medial izquierdo.
- MQP: Márgen Quirúrgico Positivo.
- PRL: prostatectomía radical laparoscópica
- PARA: prostatectomía radical abierta.
- PRR: prostatectomía radical robótica.
- IPD5: inhibidores de la fosfodiesterasa 5
- PGE1: prostaglandinas E1
- EEP: Enfermedad extracapsular.
- SLPB: supervivencia libre de progresión bioquímica.
- IIEF-5: Index Internacional Erectil Function



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN

1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA	2
1.1. INCIDENCIA	3
1.2. PREVALENCIA	5
2. ANATOMÍA ZONAL DE LA PRÓSTATA	6
2.1. MODELO DE GIL VERNET	7
2.2. MODELO DE MCNEAL	7
3. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA	9
3.1. DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL CÁNCER PROSTÁTICO	14
3.2. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	15
3.2.1. Diagnóstico biológico	15
- PSA y sus formas moleculares	15
- Marcadores séricos no-PSA y marcadores urinarios	18
3.2.2. Diagnóstico por imagen	20
- Ecografía Transrectal convencional	20
- RNM Multiparamétrica.	22
- RM con espectroscopia	25
- Biopsia prostática con fusión de imágenes de RM y ecografía transrectal	26
3.2.3. Diagnóstico histológico	27
- Tipo histológico	28
- Grado histológico	29
- Extensión del tumor con cuantificación del tumor	37
- Datos para la estadificación tumoral	38
- Lesiones precursoras o de sospecha	39
3.3. INDICACIÓN DE BIOPSIA PROSTÁTICA Y ESQUEMAS DE BIOPSIA	39
3.3.1. Indicaciones de la biopsia prostática	39
3.3.2. Preparación para la biopsia	41
3.3.3. Esquemas de biopsia	42
3.3.4. Complicaciones de la biopsia	47
4. ASPECTOS RELACIONADOS CON LA TÉCNICA QUIRÚRGICA	47

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	53
1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO. HIPOTESIS DE TRABAJO	54
2. OBJETIVOS	55
III. MATERIAL Y MÉTODOS	58
1. DISEÑO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO	59
2. MÉTODOS	60
2.1. ESQUEMA DE BIOPSIA PROSTÁTICA	60
2.2. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO	64
2.3 TECNICA QUIRURGICA	68
2.4. VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO	73
IV. RESULTADOS	78
1. DESCRIPTIVO DE DATOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS	79
2. EVALUACIÓN DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS	86
3. EVALUACIÓN DE PARÁMETROS FUNCIONALES	92
V. DISCUSIÓN	94
VI CONCLUSIONES	110
VII. BIBLIOGRAFIA	113



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

I.INTRODUCCIÓN

1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata (CaP) es la neoplasia no cutánea más frecuente en el varón en el mundo occidental y la segunda causa de muerte relacionada con cáncer en los hombres del mundo occidental (1)

El CaP representa aproximadamente el 12% de los casos de cáncer de nuevo diagnóstico en Europa, siendo el más común en hombres de edad avanzada.

Es uno de los tumores más prevalentes en España, diagnosticándose casi 19.000 casos nuevos al año y más de 80 casos por 100.000 habitantes/año. El 71% de los pacientes tienen más de 65 años, sin embargo, un 14,6% de los pacientes tienen menos de 60 años. Casi un 4% de los pacientes se diagnostican con enfermedad diseminada y un 90% con enfermedad clínicamente localizada, siendo un 38% neoplasias de grado bajo de riesgo, el 24% de riesgo intermedio y el 28% de alto riesgo (2).

En EE.UU. es la segunda con mayor mortalidad por detrás del cáncer de pulmón y por delante del cáncer colorrectal (3), y se diagnostican en torno a 233.000 casos anuales y, en el 2014 han muerto por CaP casi 30.000 pacientes. El riesgo de morir por CaP en un varón es menor del 3%.

Las muertes por CaP se producen en varones menores de 55 años en el 2% de los casos, en el 28% de los casos se producen en varones con edades comprendidas entre 55 y 74 años y, por último, la mayoría de los fallecimientos (70%) ocurren en varones mayores de 75 años; es por ello, que puede tener importancia realizar un diagnóstico precoz (4)

El riesgo de contraer cáncer de próstata aumenta con la edad. En la tabla 1 muestra el porcentaje de hombres (cuántos de cada 100) que contraerán cáncer de próstata en distintos periodos de su vida. Estos periodos se basan en la edad actual del hombre.

Por ejemplo, en la columna correspondiente a edad actual verá en la tabla que el 6.29% de los hombres que actualmente tienen 60 años de edad contraerán cáncer de próstata en algún momento durante los siguientes 10 años. Esto significa que de 6 a 7 de cada 100 hombres que hoy en día tienen 60 años de edad, contraerán cáncer de próstata para cuando lleguen a los 70 años (5)

Edad actual	10 años	20 años	30 años
30	0.01	0.34	2.49
40	0.33	2.52	8.04
50	2.26	7.98	13.47
60	6.29	12.34	14.57
70	7.52	10.30	N/A

Tabla 1: Porcentajes de hombres de EE.UU. que contraerán cáncer de próstata, intervalos de 10, 20 y 30 años según su edad actual, 200-2011

Según los datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM, tabla 2), la incidencia más alta es para el cáncer de próstata (21,7%), la mortalidad más elevada para el cáncer de pulmón (27,4%), y la prevalencia a 5 años mayor para el cáncer de próstata (31,4%) (6, 7).

Cáncer	Incidencia ¹			Mortalidad ¹			Prevalencia a 5 años ²		
	Número	(%)	ASR (W)	Número	(%)	ASR (W)	Número	(%)	ASR (W)
Próstata	27853	21.7	65.2	5481	8.6	8.6	102559	31.4	527.3

Tabla 2: Incidencia, mortalidad y prevalencia a 5 años del cáncer de próstata en España.

1.1. INCIDENCIA

La incidencia del cáncer de próstata ha cambiado de forma importante en los últimos años.

Se han definido múltiples factores que han provocado un aumento de la incidencia del cáncer de próstata, entre los que podemos destacar:

- Aumento de esperanza de vida y el envejecimiento de la población.
- Puesta en marcha de programas de detección precoz de la neoplasia y la existencia de una mayor información a las personas y/o familiares con mayor riesgo.
- Disminución de otras causas de mortalidad competitiva.
- Mejoras en las técnicas de diagnóstico por imagen, tanto la Ecografía Transrectal (ETR) como el desarrollo en los últimos años de la Resonancia Nuclear Magnética, así como de los esquemas de biopsia prostática ecodirigida, la determinación precoz de los niveles del antígeno prostático específico (PSA) y el continuo desarrollo de formas moleculares

que se han ido haciendo más accesibles y cotidianas en la práctica clínica diaria.

- Aumento de las indicaciones sobre la hiperplasia benigna de próstata (HBP) ya sea mediante la Resección transuretral de próstata como la adenomectomía suprapúbica. El aumento de la esperanza de vida de los pacientes ha hecho que se oferte cada vez con más frecuencia la cirugía de la HBP a pacientes que hace unos años solamente por la edad y/o la comorbilidad que presentase, no eran candidatos a dichas cirugías. Dicho aumento de cirugía ha conllevado un aumento significativo del diagnóstico incidental de cáncer en estadio precoz.

Existen un gran número de estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos, como el programa SEER, que confirman el hecho de que la incidencia del cáncer de próstata es mayor en varones afro-americanos que en varones de raza blanca. En la población menor de 65 años, la incidencia de la enfermedad en varones blancos americanos se sitúa en 45/100000, siendo de 81/100000 nuevos casos en los afro-americanos (8).

En Europa, no se han realizado estudios de la calidad tan uniformes y mantenidos en el tiempo como en Estados Unidos, aunque la enfermedad se comporta de forma similar, con un crecimiento moderado de la incidencia desde 1975 hasta 1986 y aumento significativo desde entonces hasta convertirse en uno de los cánceres más frecuentes en el varón europeo (9).

Así pues, la incidencia del cáncer de próstata se estima en Estados Unidos en 85,6 casos por cada 100.000 varones, con una mortalidad de 9,9 casos por cada 100.000, mientras que en Europa, la incidencia es de 59,3 y con una mortalidad de 12 casos por cada 100.000 varones según datos de GLOBOCAN 2008, observándose una tendencia al aumento de la incidencia a nivel mundial y a un descenso en la mortalidad a expensas de regiones más desarrolladas 3. En España el registro de cáncer de próstata realizado en 2010 muestra una incidencia de 82,27 por cada 100.000 varones (10)

El cada vez más extendido cribado oportunista, aunque parece aumentar la supervivencia, conlleva un incremento en el diagnóstico de

tumores de próstata considerados de bajo riesgo. Este llamado sobrediagnóstico lleva consigo un sobretratamiento preocupante, ya que pacientes con tumor de bajo riesgo o edad avanzada en el momento del diagnóstico (baja esperanza de vida) en los que el tratamiento del tumor no va a aumentar su supervivencia sufren las consecuencias del tratamiento (11,12).

El constante aumento de las tasas de mortalidad indica que el incremento de la incidencia no es solamente atribuible al diagnóstico casual o diagnóstico precoz, sino al cambio en los patrones de riesgo de desarrollar esta enfermedad. Como en la mayoría de los tumores, la causa exacta del cáncer de próstata es desconocida. No sabemos si es posible prevenir muchos casos de esta enfermedad, y la mayoría de los factores de riesgo como la raza, la edad, o la historia familiar están fuera de este posible control preventivo.

1.2. PREVALENCIA

La prevalencia de cáncer de próstata, definida como la proporción de hombres asintomáticos con cáncer clínicamente detectable, incluye todos los cánceres que son detectables con los métodos de cribado actualmente disponibles, pero no incluye los cánceres histológicos clínicamente indetectables. Así pues, la verdadera prevalencia del cáncer de próstata se desconoce, aunque la American Cancer Society estima en el 2,4% la prevalencia de cáncer de próstata en la población asintomática.

Estudios realizados en autopsias describen que hasta el 30-40% de los hombres mayores de 50 años presentarán evidencia histológica de la enfermedad, suponiendo un riesgo de ser diagnosticado de cáncer de próstata a lo largo de su vida del 9,5%, y siendo la probabilidad de fallecer por la enfermedad de un 3% (13,14).

Ahora bien, la demostración histológica del cáncer de próstata no implica la presencia de manifestaciones clínicas, ni de progresión de la enfermedad, cuestión que se discutirá más adelante.

Una de las particularidades del cáncer de próstata es la disociación existente entre su prevalencia y su incidencia. Hasta hace unos años, se tenía la creencia que, aunque existían diferencias en las tasas de incidencia y mortalidad entre las diferentes zonas geográficas y razas, las tasas de

prevalencia permanecían similares. Estudios autópsicos de prevalencia realizados en los últimos años, con igual metodología en razas y latitudes, aportan resultados de prevalencia muy diferentes. Sakr y cols. demuestran en su estudio que la prevalencia de cáncer histológico en varones afro-americanos con independencia del grupo de edad, siempre fue más elevada en los primeros con respecto a aquellos de raza blanca. De la misma manera, otros estudios realizados en China ponen de manifiesto un aumento del cáncer histológico con la edad, pero su frecuencia es significativamente menor que la mostrada en el varón caucásico mediterráneo y en el caucásico americano y afroamericano. (15,16)

2. ANATOMÍA ZONAL DE LA PRÓSTATA

La próstata y las vesículas seminales son los órganos sexuales secundarios más importantes en el varón. Su función principal es la secreción del líquido seminal, que es muy útil para el transporte de los espermatozoides y la mejora de su supervivencia, facilitando la fertilidad. El crecimiento y desarrollo de la próstata es dependiente del estímulo androgénico, fundamentalmente de la testosterona producida en los testículos.

Embriológicamente, la próstata se origina desde el segmento pelviano del seno urogenital, por debajo de la desembocadura de los conductos de Wolff, en su cara posterior. A partir del tercer mes y bajo el estímulo hormonal androgénico, las yemas epiteliales comienzan a separarse de la cara posterior del seno urogenital a un lado y a otro del veru montanum, y se unen al mesénquima adyacente para formar la próstata, bien individualizada ya a partir del cuarto mes. (17)

La primera descripción de la anatomía lobar de la próstata fue publicada por Lowsley en 1912, basándose en el estudio de glándulas embrionarias y fetales (18). Otra aproximación al estudio anatómico de la próstata, fue la realizada por Huggins y Webster en 1948, que proponían la presencia de un lóbulo posterior como el lugar de origen más frecuente del cáncer prostático. (19)

2.1. MODELO DE GIL VERNET

En 1953, basándose en cortes histológicos de próstatas fetales, infantiles y adultas, Gil Vernet propone su modelo de la anatomía prostática. Propone una división de la próstata en tres zonas, en función del nivel de los ductos glandulares abiertos a la uretra: próstata craneal (subdividida a su vez en dos lóbulos), próstata caudal y el área intermedia. Las glándulas intraesfintéricas de Albarrán están contenidas en el esfínter interno a lo largo de la porción superior de la uretra. Las glándulas extraesfintéricas se dividen en dos lóbulos laterales infraesfintéricos y en un lóbulo medio. (20)

2.2.- MODELO DE MCNEAL

Posteriormente al trabajo de Gil Vernet, McNeal propone su modelo de anatomía zonal de la próstata, el cual se ha aceptado internacionalmente como el esquema anatómico estándar. Según McNeal, la próstata se divide en cinco zonas:

- Zona Periférica
- Zona Transicional
- Zona Central
- Estroma fibromuscular anterior
- Zona de las glándulas periuretrales

Este modelo se apoya en la apariencia citológica e histoquímica característica de las diferentes zonas glandulares. (21, 22)

Es importante comentar que algunas zonas del modelo de Gil Vernet se corresponden con diferentes aspectos del modelo de McNeal. Las glándulas intraesfintéricas de Albarrán se corresponden con las glándulas periuretrales presentes sobre el veru montanum. Los dos lóbulos laterales infraesfintéricos (próstata craneal) del modelo de Gil Vernet se corresponden con los dos lóbulos de la Zona Transicional de McNeal. El lóbulo medio que se podía apreciar ocasionalmente en el modelo de Gil Vernet, no existe en el modelo de McNeal. La zona de las glándulas intermedias de Gil Vernet se corresponde con la Zona Central de McNeal y la próstata caudal de Gil Vernet se corresponde con la Zona Periférica de McNeal. (23)

El modelo de McNeal subdivide la próstata en una parte no glandular y en otra glandular. La parte no glandular representa un tercio del total de la glándula y se compone por el estroma fibromuscular anterior. El estroma fibromuscular anterior está localizado en el plano anterior a la uretra prostática y se corresponde con la inserción de las fibras musculares del esfínter estriado en esa zona. Los dos tercios restantes del volumen prostático representan la parte glandular que se localiza posterior y lateralmente a la uretra.

En condiciones normales, la Zona Periférica (ZP) representa el 70% de la glándula y se corresponde con el conjunto del parénquima prostático. La Zona Transicional (ZT) se sitúa de forma simétrica a un lado y otro de la uretra, y representa el 5% de la glándula. En casos de HBP, la ZT puede llegar a representar hasta el 90% de la próstata (figura 1). La Zona Central (ZC) es única, media, y se encuentra enclavada entre la ZP y la cara posterior de la uretra. Se encuentra atravesada por los conductos eyaculadores que van a desembocar al veru montanum. La ZC constituye el 25% del total del parénquima prostático. (17)

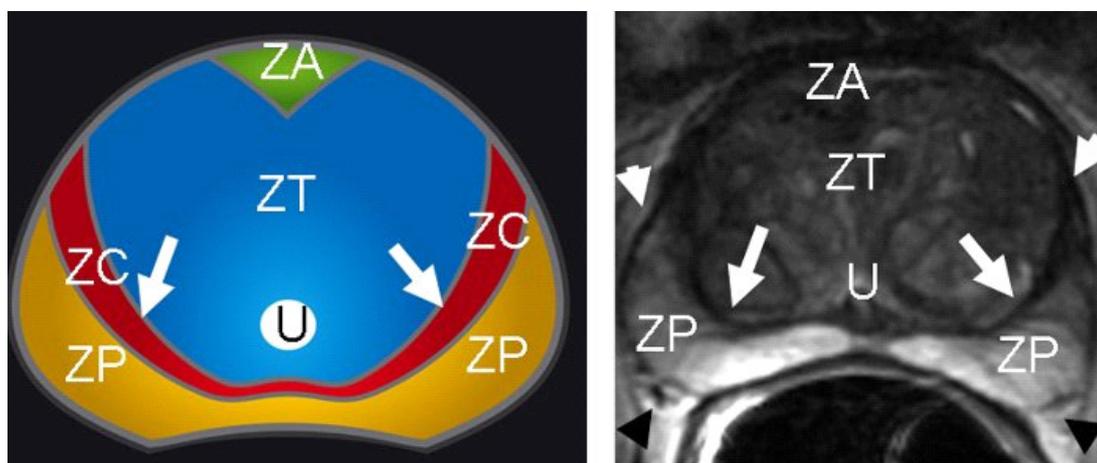


Figura. 1: Esquema anatómico axial de la próstata del adulto con correlación con corte axial de secuencia ponderada

Lo que se ha convenido en llamar cápsula prostática está representada por un tejido fibromuscular muy fino, de 0,5 mm, continuación de los elementos fibromusculares del tejido glandular y que no representa una verdadera cápsula epitelial, aunque puede servir como barrera para evitar la extensión extraprostática de procesos malignos. Esta cápsula se invagina alrededor de los conductos eyaculadores y está

prácticamente ausente en la zona del ángulo prostatoseminal y del ápex prostático, siendo estos, los dos puntos principales de desarrollo extraprostático de las neoplasias de próstata. (23)

3. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Su detección se basa, hoy en día, en tres pilares diagnósticos:

- Nivel elevado de PSA.
- Tacto rectal sospechoso.
- Biopsia transrectal ecodirigida.

Diversos estudios demuestran que el uso combinado de las tres exploraciones mejora la detección del tumor, ya que la utilización aislada de cada uno de ellos, no ofrece suficiente rentabilidad diagnóstica (24, 25, 26).

Durante las dos últimas décadas, el antígeno específico de próstata (PSA) se ha utilizado de forma generalizada para el diagnóstico, screening y seguimiento del CaP. El tacto rectal y la ecografía transrectal han sido incluidas como pruebas para el diagnóstico del CaP. No obstante, la biopsia prostática y el examen del tejido por el patólogo son los procedimientos esenciales para el diagnóstico definitivo del CaP.

Se han llevado a cabo programas de screening para el CaP. El screening o cribado se refiere a pruebas realizadas para detectar una enfermedad, en nuestro caso CaP, en un determinado número de personas que no tienen ningún síntoma de enfermedad.

Existen dos tipos de cribado:

El cribado poblacional o colectivo que es la exploración de varones asintomáticos (en riesgo), que suele llevarse a cabo como parte de un ensayo o estudio y es iniciado por el encargado del cribado.

La detección precoz o cribado oportunista que conlleva la búsqueda de casos individuales, que son iniciadas por la persona objeto del cribado (paciente) o por su médico. El objetivo principal de ambos tipos de cribado-screening es reducir la enfermedad específica y la mortalidad general, pero también tiene como objetivo, mejorar la calidad de vida en el futuro de la persona afecta de la enfermedad tumoral; la calidad

de vida, expresada en años de vida ajustados por la calidad (AVAC) es muy importante (27).

Es una realidad incuestionable que los programas que se han realizado de screening de CaP basados en la determinación de PSA en sangre han detectado muchos casos de CaP asintomáticos, aunque también hay una evidencia convincente que un porcentaje importante de varones con CaP asintomáticos detectado mediante screening de PSA tienen un tumor que no progresará o bien progresará lentamente, y permanecerá asintomático de por vida. Ambas situaciones se describen como "sobrediagnóstico" o "pseudoenfermedad" (28). La tasa de sobrediagnóstico de CaP incrementa el número de varones que van a ser sometidos a biopsia prostática, y por tanto, el número de pacientes con CaP que van a ser detectados en el screening poblacional es elevado. En casi un 25% de pacientes se aumenta el número de biopsias prostáticas cuando se hace un screening de CaP basado en determinaciones de PSA (29). La magnitud precisa del sobrediagnóstico asociada a un programa de screening para diagnóstico y tratamiento del CaP es difícil de determinar, pero se estima que la tasa oscila entre el 17% y el 50% (30). La detección del CaP mediante screening ha generado un intenso debate dentro de la comunidad médica, como lo demuestran las distintas recomendaciones formuladas por las organizaciones médicas (31, 32) que implica aspectos de diagnósticos y actitud terapéutica, lo que ha originado que en la actualidad los cánceres de próstata se traten de una forma muy distinta a como se hacía hace relativamente pocos años.

En el CaP se han considerado como pruebas de screening la determinación en sangre de los niveles de PSA y la exploración del paciente realizándose un tacto rectal para determinar las características de la próstata. Si estas pruebas están alteradas, se deben realizar pruebas complementarias para verificar si se trata de un CaP o no. Si el CaP es encontrado como consecuencia del screening basado en el PSA sérico o el tacto rectal, ello conllevaría un diagnóstico precoz de la enfermedad con la consiguiente posibilidad de ser tratado este tumor en estadios menos avanzados. Estas potenciales ventajas de diagnosticar y tratar un cáncer de próstata precozmente no siempre han resultado beneficiosas para el paciente.

En 2006, una revisión Cochrane no identificó pruebas suficientes para apoyar o refutar el uso de los medios de rutina, selectiva o cribado oportunista para el CaP. Una actualización de la revisión en 2010 incluyó tres ensayos adicionales. El metaanálisis de los cinco estudios incluidos en la revisión de 2010 concluyó que el cribado no redujo significativamente la mortalidad específica por cáncer de próstata. En los últimos dos años se han publicado varios cambios en los estudios incluidos en la revisión de 2010 debido a la ampliación del tiempo de seguimiento de los pacientes incluidos en los estudios mencionados, que fundamentalmente son dos, el PLCO y el ERSPC.

La publicación de los resultados de estos dos estudios, el PLCO (US Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Screening Trial) (33) y el ERSPC (European Randomized Study of Screening Prostate Cancer) (34) en 2009 y sus actualizaciones con mayor seguimiento (35,36) han aportado datos que no han sido concluyentes en determinar el significado del screening poblacional del CaP.

El estudio PLCO, realizado en EE.UU., asignó aleatoriamente 76.693 hombres y compara la atención estándar como control frente a una estrategia de screening intenso (seguimiento sin PSA frente a PSA anual y tacto rectal los primeros 4 años y punto de corte de 4 ng/ml) no ha demostrado una reducción en la mortalidad por CaP en los 13 años de seguimiento (35). Los autores del estudio PLCO concluyeron que la mortalidad relacionada con CaP en individuos detectados mediante cribado fue muy bajo y no significativamente diferente entre los dos grupos de estudio.

El estudio ERSPC, realizado en Europa, incluyó un total de 162.243 hombres de edades comprendidas entre 55 y 59 años. El estudio ha demostrado una reducción de mortalidad del 21%, lo que supone una reducción de 1,07 muertes por cada 1000 varones (34, 36). Basándose en estos datos, el beneficio real de la prueba ESRPC será evidente solo después de 10 a 15 años de seguimiento, sobre todo por el impacto de la reducción del 41% en la metástasis en el brazo del screening (37).

Las discrepancias entre los resultados de estos dos estudios pueden deberse a diferencias en el diseño y ejecución. Sin embargo, con los datos publicados, existe un posible beneficio moderado del screening

poblacional del CaP, pero se acompaña de efectos adversos importantes (32).

Ambos estudios (PLCO y ERSPC) coinciden en un aumento significativo de los casos diagnosticados de CaP en el grupo del screening en comparación con el grupo control.

La Preventive Services Task Force de EE.UU. publicó una revisión sistemática de la evidencia del empleo de PSA para el cribado del CaP concluyendo que los programas de screening basados en el PSA obtenían una pequeña o nula reducción de la mortalidad por CaP (38) y, en 2012, Moyer (28), de forma concluyente, emitió una recomendación en contra de los programas de cribado de CaP basados en PSA

De igual forma, los estudios de la Cochrane Database del 2013 concluyen que no existe una reducción significativa de la mortalidad cáncer específica con el cribado de CaP utilizando la determinación de PSA sérico (39), pero sí se asociaba con un alto grado de sobrediagnóstico, sobretratamiento y efectos adversos (40).

Algunos estudios como el PIVOT (Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial) apoyan un incremento en el umbral de la biopsia de 3-4 ng/ml a PSA de 6-10 ng/ml (41)

Así pues, en la pasada década han sido diversas las estrategias diagnósticas empleadas en mejorar las tasas de detección del cáncer de próstata, como incluir en los protocolos de biopsia, cilindros aislados de las zonas sospechosas en la escala de grises, determinación del PSA densidad y del cociente PSAlibre/PSAtotal, velocidad de PSA, PSA densidad de la Zona Transicional, aumentar el número de biopsias de zonas concretas de la próstata (más tomas en zona periférica, cuernos laterales o zona transicional), biopsias de saturación con 20-45 cilindros e incluso redes neuronales artificiales. (42, 43, 44, 26, 45, 46)

El tacto rectal goza de un alto índice de subjetividad, así como, de una baja sensibilidad (57%). (24)

El PSA, aún ofreciendo claramente mejor rendimiento diagnóstico que el tacto rectal, presenta también limitaciones, debido al alto índice de falsos positivos (HBP, prostatitis agudas y crónicas, infartos

glandulares, manipulaciones urológicas, etc.) y falsos negativos (tumores pequeños o mal diferenciados), que podemos encontrar en su determinación (43). Está ampliamente demostrado en diversos estudios que, el porcentaje de biopsias cancerosas positivas aumenta cuando las cifras de PSA son más elevadas. Catalona afirma que con un PSA 4-10 ng/mL el porcentaje de biopsias positivas es del 27%, frente al 60% obtenido si el PSA es > de 10 ng/mL (47).

De esta manera, el diagnóstico inicial de sospecha de cáncer de próstata se establece basándose fundamentalmente, en un tacto rectal sugestivo de malignidad y/o un valor de PSA > de 4 ng/mL, precisando de la confirmación histológica mediante la realización de la biopsia prostática.

En su comienzo, la biopsia de próstata se realizaba a ciegas sobre las zonas sospechosas según el tacto rectal (TR). Autores como Rikkin, introducen en 1983 la biopsia de próstata ecodirigida como técnica diagnóstica en el cáncer de próstata (48). Otros autores como Torp-Pedersen continuaron con el desarrollo de la biopsia ecodirigida, convirtiéndose, hoy en día, en elemento diagnóstico fundamental en la detección del cáncer de próstata. (49)

Aparecen los primeros estudios que demostraban la superioridad de la biopsia ecodirigida frente a la digitodirigida, ya que aumentaba la sensibilidad y facilitaba la punción de las zonas sospechosas. Más tarde, y con el fin de encontrar aquellos tumores clínicamente silentes, nace el método de la biopsia sextante, punto de origen de casi todas las modalidades actuales de muestreo prostático. (50, 51)

El número y distribución de los cilindros es difícil de determinar. No es factible una comparación rigurosa entre los distintos estudios, pues las características de los pacientes no son equiparables. La tasa de detección variará dependiendo del número de biopsias, del número de cilindros, de la localización de las mismas, del PSA, del tacto rectal y/o de pacientes incluidos en un programa de screening. Deducimos, por tanto, que no existe por el momento, una estrategia ideal de biopsia prostática, tema que se discutirá más adelante.

3.1. DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL CÁNCER PROSTÁTICO.

Como estamos comentando, ante la sospecha clínica de cáncer de próstata basada en el tacto rectal y/o el nivel de PSA, se hace necesaria una confirmación histológica mediante la realización de la biopsia prostática.

Es importante tener en cuenta que la biopsia es una técnica invasiva, que no está exenta de complicaciones y que no siempre nos va a permitir descartar la presencia de un cáncer. Por tanto, se hace imprescindible tener un nivel de sospecha elevado que justifique su realización. Por ello, para ser capaces de detectar precozmente un mayor número de cánceres prostáticos, es imprescindible tener en cuenta dos supuestos fundamentales:

1.- Necesidad de limitar y restringir la indicación de biopsia prostática:

Fundamentalmente aumentando la rentabilidad diagnóstica del PSA. Para ello se han desarrollado diversas formas moleculares del PSA en función de distintos parámetros como la edad, el volumen prostático y de la Zona Transicional (ZT), velocidad de PSA, etc, con el objetivo de aumentar su especificidad sin provocar una pérdida importante en su sensibilidad.

2.- Aumentar el rendimiento diagnóstico de la biopsia prostática mediante:

- El desarrollo de los elementos de diagnóstico por imagen, que nos permitan un mejor análisis morfológico de la glándula prostática y aumentar nuestra capacidad diagnóstica para discriminar lesiones benignas y malignas, realizando biopsias prostáticas dirigidas.

- La mejora de nuestro esquema de biopsia prostática, para conseguir una mayor tasa de detección, realizando biopsias selectivas sobre zonas sospechosas e intentando disminuir el número de cilindros aleatorios innecesarios.

El desarrollo de los diferentes elementos de diagnóstico por imagen y de los esquemas de biopsia prostática se estudiarán más adelante en otros apartados.

3.2. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

3.2.1. Diagnóstico biológico

PSA y sus formas moleculares:

Descubierto por Wang y cols (52), el PSA es una glucoproteína segregada por el epitelio de los acinos prostáticos con actividad proteolítica, semejante a la tripsina y quimotripsina y que forma parte del grupo de las kalikreinas humanas (53). El papel del PSA es la licuefacción del semen tras la eyaculación y así liberar los espermatozoides para que migren en el tracto genital femenino.

Prácticamente es una proteína de síntesis exclusiva en la próstata y solo una pequeñísima parte (< 0,1%) del PSA pasa a la circulación sanguínea, donde está principalmente ligado a la antitripsina y a la alfa 2-macroglobulina.

Una parte del PSA permanece libre o "no fijado". Es precisamente el PSA que pasa a la sangre el que se determina para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer de próstata, en el que el nivel de PSA suele ser elevado como consecuencia de la rotura de la capa de células basales y de la membrana basal por las células neoplásicas. (54)

El PSA tiene valor específico de tejido, no de patología. Debemos señalar que, el uso del PSA para la detección precoz del cáncer de próstata ha aumentado de un modo notable la incidencia de esta neoplasia, pero el beneficio de este marcador no está claro y existe controversia al respecto en el momento actual (55). Si bien, su uso generalizado ha provocado una disminución del número de pacientes con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico y una disminución de la tasa de mortalidad por cáncer prostático (56).

Es necesario, no obstante, ser cautos en la interpretación de los valores de PSA, ya que existen numerosos factores que pueden modificarlo: como cualquier manipulación prostática (tacto rectal, sondaje, etc.), prostatitis, etc. (57).

En un intento de mejorar el rendimiento diagnóstico del PSA, se han introducido nuevos aspectos más "refinados" en la evaluación

del PSA, incluyendo relación entre PSA total y PSA libre, densidad de PSA, densidad de PSA en la Zona Transicional, velocidad de PSA, PSA según la edad, y/o las isoformas del PSA (58).

a) Porcentaje del PSA libre:

La prueba del porcentaje de PSA libre, indica que cantidad de PSA circula libre comparado con el que está unido a proteínas. Existen estudios que afirman que el % de PSA libre es menor en pacientes con cáncer de próstata frente a aquellos con HBP (59). Varios estudios han demostrado que un beneficio potencial del PSA libre es reducir el número de biopsias innecesarias, hasta en un 20%, con un punto de corte de PSA libre del 25%, según autores como Catalana (60). Según la FDA, se puede considerar que el PSA libre es un arma útil en el diagnóstico y screening del CaP en pacientes con PSA de 4-10 ng/mL (61).

b) Velocidad del PSA:

La velocidad del PSA es el cambio de valor del PSA conforme avanza el tiempo, y fue descrita por primera vez por Carter en 1992 (62). Es un parámetro muy utilizado en el seguimiento en consulta de los pacientes con sospecha clínica de cáncer de próstata, más que como propio indicador para solicitar la biopsia. Usando un punto de corte de 0.75 ng/mL/año, la velocidad de PSA es capaz de distinguir pacientes con CaP de pacientes sanos o con HBP con una especificidad del 90-100% (61). Un concepto parecido sería el PSA doble time (PSADT), es decir, el tiempo que tarda el PSA en doblar su valor y es útil para valorar la recurrencia de la enfermedad después del tratamiento. Se considera que un PSADT < 10 meses predice una supervivencia libre de metástasis más baja (63).

c) PSA Densidad:

Concepto definido por Benson en 1992, el PSA densidad se determina calculando el tamaño de la glándula con ecografía transrectal y dividiendo el valor del PSA entre el volumen prostático (64). El estudio de Benson demostró que había una diferencia estadísticamente significativa en el PSAD en hombres con CaP, frente aquellos con HBP (0,581 vs 0,044, $p < 0,002$), cuestión que no se ha

visto confirmada en otros estudios posteriores (65). En la actualidad, el PSAD es una determinación poco empleada en la práctica clínica diaria, debido a la gran variabilidad interobservador en el cálculo de los volúmenes prostáticos, quedando reducido, junto con otros factores clínicos (TR, Gleason, etc.), para estratificar el riesgo y decidir la mejor opción de tratamiento en el CaP. (61)

La PSAD no ha demostrado ser tan útil como la prueba del porcentaje de PSA libre, aunque con una densidad de PSA mayor es más probable que el CaP sea clínicamente significativo.

d) PSA específico por edad:

El PSA relacionado con la edad fue uno de las primeras modificaciones que se pusieron en marcha con la intención de reducir el número de biopsias prostáticas realizadas. Los límites de referencia recomendados son (57):

40-49 años: 0 a 2,5 ng/mL

50-59 años: 0 a 3,5

60-69 años: 0 a 4,5

70-79 años: 0 a 6,5 ng/mL

Hoy en día se piensa que este parámetro guarda más relación con el aumento del volumen prostático a expensas de la HBP, que se produce con los años más que con el propio cáncer de próstata.

e) Isoformas del PSA:

El PSA existe en múltiples isoformas moleculares, como el BPSA (PSA relacionado con HBP), el PSA inactivo (iPSA) y el proPSA, los cuales, han sido relacionados con el CaP (66). En 2003, un estudio en hombres con PSA de 2-10 ng/mL demostró que el % de proPSA calculado como el proPSA dividido por el PSA libre, fue más específico en detectar CaP que el PSA complejo o el PSA libre en solitario (67). Autores como Sokoll confirman este hecho, y demuestran que en pacientes con PSA 2,5-4 ng/mL, el % proPSA mejora al % de PSA libre en la detección del CaP y evita biopsias innecesarias (68). Otros estudios demuestran el valor del % del proPSA en el diagnóstico de enfermedad de alto grado (y con peor pronóstico) y extensión extracapsular (69), y en el seguimiento de pacientes con CaP en

“vigilancia activa”, para ayudar a predecir qué pacientes van a necesitar o no una nueva biopsia prostática o algún tratamiento activo. (61)

La disminución del procesamiento del PSA por calicreína humana 2 (hK2) que se produce en los pacientes con CaP puede conducir a un aumento relativo de las isoformas precursoras, especialmente del (-2)pPSA. Esta isoforma es la que tiene mayor relevancia clínica para la detección del CaP y su capacidad predictiva en el rango de PSA de 2-10 ng/ml parece óptima, sobre todo si se incorpora a un modelo matemático (70). La evidencia creciente de la utilidad clínica de (-2)pPSA motivó que la compañía Beckman Coulter desarrollara un algoritmo matemático llamado Prostate Health Index (PHI) para la detección precoz del CaP.

Este modelo matemático incorpora los valores de (-2) pPSA, PSA total y PSA libre y, ha sido aprobado en Europa para la detección precoz del CaP. Tanto el PHI como el %(-2)pPSA mejoran sustancialmente el valor predictivo del PSA para la detección precoz del CaP. Se ha evaluado la incorporación del índice PHI a los programas de cribado habituales basados en el empleo del PSA total y el porcentaje de PSA libre, sugiriéndose que su utilización podía disminuir el número de biopsias prostáticas innecesarias y sería coste-efectiva (71, 72). Placer et al (70) consideran que el mayor avance que se ha producido en los últimos años ha sido el análisis de la isoforma precursora (-2)pPSA y del índice PHI. Recientemente, en el 2015, Nordström et al.(73) consideran que el panel de la calicreína 4 y el PHI mejoran la predicción del CaP y del CaP de alto grado; ambos test sanguíneos pueden reducir el número de biopsias innecesarias comparado con el cribado basado en PSA total, representando una nueva opción para reducir los daños ocasionados por la biopsia prostática. Es probable que con el desarrollo de los nuevos marcadores para el CaP, en pocos años se modifique el papel que el PSA tiene en el diagnóstico y en la estadificación del CaP.

Marcadores séricos no-PSA y marcadores urinarios

A pesar de los notables avances en el conocimiento de la estructura molecular del PSA y sus diferentes isoformas, hoy día no

existe consenso sobre cuál es la mejor manera de conseguir resultados clínicos óptimos. Mientras que con un punto de corte de 4 ng/mL se pierden un número significativo de casos, bajar este nivel de PSA implica disminuir la especificidad y posiblemente sobretratar a nuestros pacientes.

Esto supone la urgente necesidad de descubrir nuevos biomarcadores que nos permitan mejorar la especificidad para conseguir una detección temprana de la neoplasia e identificar y diferenciar los cánceres "subclínicos" o "insignificantes" de aquellos con capacidad biológica de progresión y, secundariamente, provocar la aparición de síntomas en el paciente.

Existen numerosos trabajos de investigación de nuevos marcadores. DD3 (differential display code 3), también conocido como PCA3, es un ARN no codificante que se identificó inicialmente por Bussemakers et al. como uno de los marcadores más específicos de CaP. El gen PCA3 está localizado en el cromosoma 9q21.2 La fuerte asociación entre la sobreexpresión de ARNm de PCA3 y la transformación maligna del epitelio de la próstata indica su potencial como un biomarcador diagnóstico. Su detección con PCR a tiempo real (RT-PCR) se puede aplicar a la sangre, la orina o fluido de próstata. La cuantificación de los niveles de mRNA de PCA3 en orina, después de realizar un masaje prostático mediante un tacto rectal, se ha encontrado que ayuda a predecir el resultado de las biopsias de próstata y ha demostrado ser superior al PSA en suero para la predicción de resultados de la biopsia, con sensibilidad y especificidad próxima a 70% y 80%, respectivamente, y un valor predictivo negativo (VPN) del 90%. PCA3 puede tener también un papel en la predicción del riesgo de mayor score Gleason y mayor volumen del tumor en prostatectomía retropúbica radical. Si se confirma, podría ser de gran valor en los algoritmos de opciones de tratamiento y delimitación de los candidatos a vigilancia activa. Análisis de orina múltiples incluyendo PCA3, TMPRSS2-ERG, SPINK1 y GOLPH2 están siendo evaluados, con los últimos datos sugiriendo un mejor desempeño de tales ensayos en comparación con PCA3 solo.

En resumen, una amplia variedad de marcadores moleculares se podrán utilizar en un futuro próximo como marcadores pronósticos y de detección temprana. La pérdida de PTEN y PCA3 son dos de tales marcadores que tienen muchas probabilidades de obtener pronto la utilización generalizada (74, 75).

En la actualidad, la principal indicación para realizar PCA3 es determinar si es necesario repetir la biopsia prostática tras pruebas negativas previas

3.2.2. Diagnóstico por imagen

Ecografía Transrectal Convencional (ETR)

Watanabe describe por primera vez la utilización de la ETR en el estudio de la próstata a principios de los años setenta (76). Con el creciente interés por el cáncer de próstata y la determinación del antígeno prostático específico (PSA) como marcador tumoral, la ecografía transrectal se convierte en una técnica imprescindible para la biopsia de próstata. (77, 78)

Pero a pesar de las grandes expectativas creadas en su "nacimiento" en cuanto a su gran potencial diagnóstico y a los avances técnicos que ha experimentado en los últimos años, la ETR presenta hoy en día importantes limitaciones, lo cual supuso el desarrollo de otros elementos de diagnóstico por imagen con la finalidad de aumentar el rendimiento diagnóstico en el CaP.

La ETR está reconocida actualmente como una técnica sensible para el diagnóstico de tumores no palpables (cT1) y es el método de elección para realizar la biopsia de las áreas intraprostáticas sospechosas. (79)

Nos permite el estudio morfológico de la anatomía prostática, dirigir la biopsia prostática sobre aquellas zonas sospechosas de neoplasia, y es capaz de estadiar localmente la enfermedad mediante el análisis de la integridad capsular y del ángulo prostatoseminal.

Antes del desarrollo de la ETR y del PSA en sus diferentes isoformas, el 80% de los pacientes presentaban cánceres de próstata

en estadios avanzados (cT3) y solo eran susceptibles de tratamientos paliativos (80). Sin embargo, no existen hallazgos ecográficos patognomónicos del cáncer de próstata, siendo difícil su detección sin medios diagnósticos auxiliares, sobretodo en tumores intraprostáticos de pequeño tamaño, y/o no palpables en el tacto rectal.

Además la ETR es económica (en comparación con otros elementos de diagnóstico por imagen como la Resonancia Magnética (RM) endorrectal o la RM espectroscópica), bien tolerada e inocua para el paciente y se encuentra disponible en todos los Hospitales y Servicios de Urología, estando los urólogos familiarizados con ella por su uso prácticamente diario. La ETR no exige una curva de aprendizaje larga ni costosa y permite la realización de la biopsia prostática ecodirigida sobre las zonas sospechosas de malignidad.

Teniendo en cuenta que el 70% de los cánceres de próstata asientan en la zona periférica de la glándula, y el 20-25% sobre la zona transicional, es importante conocer que ecográficamente esta neoplasia no tiene una apariencia exacta y uniforme, y que puede manifestarse como un nódulo hipoecoico (70%), nódulo isoecoico (29%) y nódulo hiperecoico (< 1%) (81,82, 83).

Por otro lado, el rendimiento diagnóstico en cuanto a sensibilidad y especificidad de la ETR es limitado, sobretodo en términos de un bajo valor predictivo positivo (VPP), sensibilidad y especificidad (80,84).

Los porcentajes de falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN) de la ETR son muy variables según el estudio consultado, variando para este método de diagnóstico por imagen el porcentaje de falsos positivos del 40-94%, y el de falsos negativos del 7-23%. (85,86).

Hoy en día se acepta que el rendimiento diagnóstico en general y la sensibilidad en particular de la ETR, están vinculados al tamaño de la lesión, a la topografía en la glándula, al patrón de presentación del cáncer, a la ecogenicidad del mismo y a los cambios vasculares que genera su presencia.

Por tanto, la escala de grises tendría un pobre papel en la detección y localización de las lesiones cancerosas, siendo mucho

más práctica en el estudio morfológico de la próstata y, sobretodo, en la realización de la biopsia prostática y para dirigir la misma hacia las zonas sospechosas. (87)

Algunos autores como Eskew y Hammerer publican la necesidad de recoger más de 6 cilindros en la biopsia, ya que el 20-35% de los cánceres encontrados se localizaron en regiones con biopsias sextantes previas negativas de la zona periférica de la glándula y con una apariencia ecográfica normal (88, 89).

Otros autores como Pallwein y Norberg van en la misma línea y afirman que la biopsia sextante, se muestra claramente insuficiente debido a la naturaleza ecográfica del cáncer de próstata, ya que con este esquema "en sextante", escapan al diagnóstico hasta el 15% de los carcinomas. (90, 91).

Así, de la clásica biopsia sextante, se ha pasado a realizar primeras biopsias con ocho, diez o doce tomas, y hasta dieciocho, veinte o veintidós en caso de segundas o terceras biopsias, con diferentes tasas de detección diagnóstica, según los diferentes grupos de trabajo (92,93). Esta cuestión que también se tratará posteriormente.

RMN multiparamétrica

Es un procedimiento no invasivo, que no utiliza radiaciones ionizantes. Tiene una gran resolución espacial y de contraste con capacidad multiplanar y volumétrica. Permite un gran detalle anatómico de la glándula y de su metabolismo.

El estudio mediante resonancia de la próstata, debido a la gran resolución espacial de las imágenes, permite una estadificación local muy precisa de los carcinomas ya conocidos, para valorar la mejor estrategia terapéutica, es decir valorar si infiltra la cápsula prostática, las vesículas seminales, los haces neurovasculares y otras estructuras adyacentes.

Se consigue precisar la localización donde es más probable encontrar el carcinoma, de cara a una biopsia más dirigida. También tiene utilidad cuando tras varias biopsias negativas, continúa elevándose el PSA.

En el caso de no encontrar un foco de carcinoma esta prueba tiene un alto valor predictivo negativo, por lo que en pacientes con PSA ligeramente elevado pudiera adoptarse una actitud más conservadora y no repetir biopsias.

Es la técnica más precisa para la detección y estadificación local del carcinoma.

En RM diferenciamos la próstata periférica que se corresponde histológicamente con la zona periférica y la próstata central que se corresponde con cuatro zonas: La zona central que está alrededor de los conductos eyaculadores, la zona de transición alrededor de la uretra (proximal al verumontanum) y el estroma fibromuscular anterior que contiene tejido fibromuscular. Con la edad se desarrolla hiperplasia benigna prostática (HBP) en la zona de transición, pudiendo adquirir un gran volumen y comprimir a la zona central.

La próstata tiene una morfología de pirámide invertida y según su localización se divide en base, situada debajo de la vejiga, tercio medio y la parte más caudal que es el ápex.

La pseudocápsula o cápsula prostática no es una verdadera cápsula prostática, es una fina línea marcadamente hipointensa en T2 que rodea la próstata, en la interfase entre la zona periférica y la zona de transición, y se utiliza como marcador radiológico de la afectación tumoral extraprostática. Es incompleta en la parte anterior y en el ápex.

Las bandas neurovasculares están situadas en la parte posterolateral de la próstata bilateralmente, a las 5 y 7 en la posición del reloj.

La utilización de un modelo topográfico por sectores común para urólogos, radiólogos y patólogos permite ser más precisos para localizar las lesiones identificadas en RM, con una mejor correlación patológica. También ayuda al urólogo a programar la biopsia o la terapia.

Se puede utilizar el modelo de 39 regiones, en las que 36 son para la próstata y dos para las vesículas seminales y uno para el esfínter externo (Figura 2).

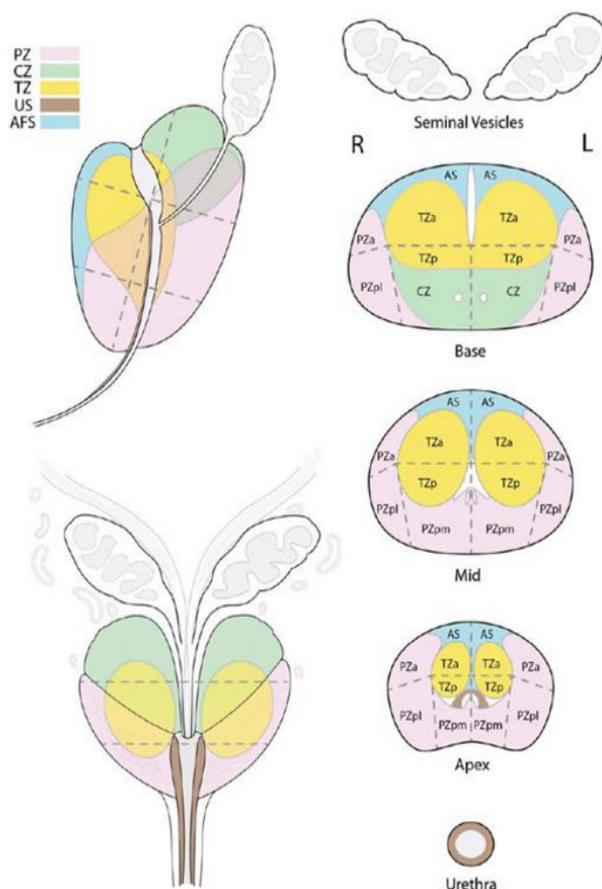


Figura 2: disposición topográfica de la próstata en la RMN

La Sociedad Europea de Radiología Urogenital (ESUR) realizó una guía con el fin de estandarizar un sistema de puntuación basado en los hallazgos por RM multiparamétrica, publicada en 2012 y que se conoce como PI-RADS v1 (versión 1). Posteriormente, el Colegio Americano de Radiología (ACR), la Sociedad Europea de Radiología Urológica (ESUR) establecieron un comité que la actualiza y mejora y cuyo resultado es el PI-RADS v2 (versión 2).(93).

Con el objetivo de identificar carcinomas clínicamente significativos la RM multiparamétrica puede mostrar carcinomas de grados intermedio y alto con volúmenes menores de 5 mm³. Se define carcinoma clínicamente significativo a las lesiones con Gleason ≥ 7 y volumen $\geq 0,5$ cc o bien tumor con extensión extraprostática.

PI-RADS v2 (tabla 3) establece una escala de cinco categorías en los que clasifica a las lesiones por la probabilidad de que correspondan con un carcinoma clínicamente significativo en función

de la combinación de los hallazgos de T2, difusión y secuencia dinámica con contraste.

En los PIRADS 1 y 2 la biopsia no debe realizarse y sí para los PIRADS 4 y 5.

PI-RADS 1	Posibilidad muy baja de presentar un carcinoma clínicamente significativo
PI-RADS 2	Probabilidad baja de presentar un carcinoma clínicamente significativo
PI-RADS 3	Probabilidad intermedia de presentar un carcinoma clínicamente significativo
PI-RADS 4	Probabilidad alta de presentar un carcinoma clínicamente significativo
PI-RADS 5	Probabilidad muy alta de presentar un carcinoma clínicamente significativo

Tabla 3 – Escala PI-RADS V2

RNM espectroscópica

La espectroscopia por RM tiene la capacidad de detectar niveles de colina y citrato en el tejido prostático. Es una técnica compleja con limitaciones en la práctica clínica. Se requiere supresión de la grasa y del agua para detectar los metabolitos. La calidad espectral va a estar muy marcada por la homogeneidad del campo magnético y la duración de la adquisición es larga de entre 10 a 15 min. La utilización de antena endorrectal es aconsejable en equipos de 1,5 T y opcional en el equipo de 3 teslas.

Los metabolitos de interés en la próstata son el citrato que es un marcador de benignidad. La creatina no aporta información de interés pero es difícil separarla de la colina. El marcador de malignidad en la próstata es la colina.

Para el análisis de los datos se miden los cocientes de colina + creatinina/citrato. (94, 95).

La resonancia permite precisar el estadio T, diferenciando los tumores situados dentro de la glándula, es decir estadios inferiores o iguales a T2, de los que afectan más allá de la glándula, estadios mayores de T3. Dependiendo de este hallazgo se puede cambiar la elección de un tratamiento quirúrgico en un paciente T3 o valorar si se puede realizar tratamiento de preservación de bandeletas neurovasculares.

Es preciso disponer de equipos de RM de alto campo y protocolos especialmente diseñados con alta resolución espacial para diferenciar la afectación capsular, bandeletas neuromusculares y vesículas seminales, teniendo especial cuidado con tumores del ápex o de la base.

Biopsia prostática con fusión de imágenes de RM y ecografía transrectal.

La biopsia guiada por ecografía puede realizarse después de conocer las imágenes multiparamétricas aportadas por la RM y en función de la situación de las lesiones dirigir la toma de muestras con la ecografía, sin disponer en tiempo real de la información fusionada con la ecografía.

Ofrece la ventaja de simplificar el procedimiento sin necesidad de disponer de un equipamiento o entrenamiento adicional. Mejora la precisión en la biopsia con respecto a la biopsia randomizada.

Tiene el inconveniente de la dificultad para acertar en las lesiones pequeñas y que hay más posibilidades de error por la diferente orientación de los planos de la RM con respecto ecografía. Aun así la reunión previa conjunta del radiólogo y del urólogo que va a realizar el procedimiento pueden mejorar los resultados.

La fusión de ecografía con RM precisa de un ecógrafo convencional y un dispositivo que recibe las imágenes de la ecografía y las fusiona con las imágenes previamente adquiridas de RM, superponiéndolas en tiempo real. Hay diferentes sistemas en función de las casas comerciales con diferentes abordajes de la biopsia tanto transrectal como perineal.

En resumen se utilizan como dianas las imágenes de la resonancia previamente obtenidas y se envían a un sistema con software de fusión. Se obtienen imágenes en tiempo real en el ecógrafo con sonda transrectal y en una pantalla se obtiene fusionadas ambas imágenes.

Este procedimiento está especialmente indicado en pacientes con sospecha de carcinoma con biopsias previas negativas. La RM incrementa la sensibilidad disminuyendo la morbilidad y el coste. Su uso prebiopsia para mejorar los resultados, así como en pacientes

con carcinoma conocido a los que se les va a realizar vigilancia activa.

3.2.3. Diagnóstico histológico del cáncer prostático

El estudio anatomopatológico de la biopsia de próstata establece no solo el diagnóstico definitivo, sino además un pronóstico de evolución del tumor con el score de Gleason y la posible extensión del carcinoma de próstata que son determinantes a la hora de estratificar el riesgo y por tanto orientar la selección de la terapia más apropiada de acuerdo a la agresividad del tumor (96, 97, 98, 99). En las muestras de biopsia de próstata se podrá también determinar la presencia de lesiones precursoras del carcinoma como la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado (PIN) u otras lesiones que justifiquen un aumento del PSA como intensas inflamaciones inespecíficas o granulomatosas. La guía clínica europea en cáncer de próstata 2015 (100) recomienda que la terminología utilizada en el informe de las biopsias prostáticas sea la expuesta por Van Der Kwast (101):

1. Benigna/negativa para malignidad (descripción si es necesario).
2. Inflamación activa.
3. Inflamación granulomatosa.
4. PIN de alto grado.
5. PIN de alto grado con glándulas atípicas, sospechoso de adenocarcinoma (PINATYP).
6. Proliferación microacinar atípica/foco de glándulas atípicas/lesión sospechosa de adenocarcinoma.
7. Adenocarcinoma.

El principal objetivo de la biopsia de próstata es establecer el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata para lo cual se utilizan unos criterios mayores: glándulas microacinares de bordes rígidos o células sueltas, ausencia de células basales, nucleomegalia y nucleolomegalia, fibroplasia mucinosa, glomerulaciones e infiltración perineura; y criterios menores: cristaloides, mucina luminal, etc.

La biopsia de próstata debe proporcionar además del diagnóstico de carcinoma y el tipo histológico del mismo, otra serie de datos que establezcan la agresividad del tumor. Esta información será utilizada para determinar la indicación de vigilancia activa, decidir la mejor opción terapéutica, extensión de la resección –con o sin preservación nerviosa– en el caso de seleccionar cirugía y tipo y dosificación de radioterapia. En el informe del estudio anatomopatológico de una biopsia de próstata se recomienda por tanto incluir los datos que se relacionan a continuación como recogen guías internacionales (102, 103) y la reciente guía de manejo de muestras de uropatología realizada por miembros del club de Uropatología y recogida en el Libro Blanco de la SEAP 2015 (103).

- Tipo histológico y subtipos histológicos del carcinoma.
- Gradación de Gleason (patrones y score Gleason o sumatorio).
- Datos relativos a la extensión del tumor con cuantificación del mismo.
- Datos para la estadificación (infiltración perineural, invasión vascular o extensión extraprostática)
- Cambios relacionados con el tratamiento si los hubiera.
- Lesiones precursoras o de sospecha.
- Otros hallazgos.

Tipo histológico

El 95% de los carcinomas de próstata son adenocarcinomas de tipo acinar. Este carcinoma acinar tiene algunas variantes histológicas peculiares algunas de las cuales no condicionan cambio pronóstico, aunque sí diagnóstico, por la posibilidad de confundirlos con lesiones benignas, como en el caso de las variantes pseudohiperplásica y atrófica, o la de células espumosas que puede confundirse con agregados histiocitarios. Otras variantes sí condicionan peor pronóstico que el carcinoma acinar convencional como son las variantes en anillo de sello, carcinoma neuroendocrino/ de células pequeñas, sarcomatoides.

El carcinoma intraductal se considera la extensión intracanalicular de un carcinoma de alto grado (Gleason 4 o 5) con el que casi siempre está asociado. Es por tanto un factor de mal pronóstico y ante la presencia aislada de carcinoma intraductal en una biopsia de próstata es necesario

rebiopsiar al paciente para determinar la presencia del carcinoma infiltrante de alto grado al que con mucha frecuencia está asociado (Figura 3)

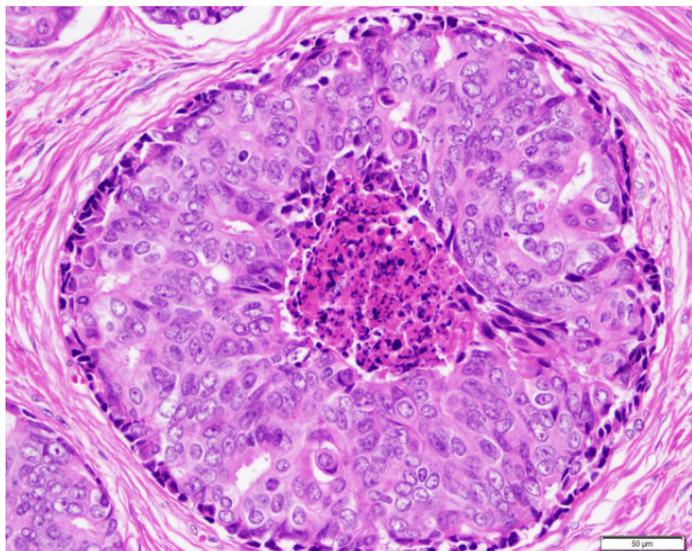


Figura. 3. Carcinoma intraductal con , en paciente con adenocarcinoma de patrón 5 de Gleason en otras áreas, con comedonecrosis en el centro de la glándula. Nótese las células basales que rodean la periferia de la glándula, indicando la extensión intracanalicular del tumor.

Otros tipos histológicos son el carcinoma ductal que aparece más frecuente en localización periuretral y puede asociarse a carcinoma acinar y otros más raros como carcinoma escamoso, adenoescamoso, basaloide y urotelial.

Grado histológico

El grado histológico es uno de los mejores predictores de comportamiento del carcinoma de próstata de tal manera que la precisión en la aplicación de la gradación histológica en biopsias por aguja es crítica para el manejo posterior del paciente, sea cual sea el tipo de tratamiento que se le ofrezca. En todo el mundo está aceptado que el carcinoma de próstata se grade con el sistema de gradación que Gleason propuso en los años 60-70 (104, 105) y que se ha modificado en algunos aspectos en el año 2005 tras una conferencia de consenso de la International Society of Uro pathology (ISUP) (106,107) con mínimos cambios posteriores (108). Estos cambios están justificados para adaptarse a las circunstancias

actuales de diagnóstico del carcinoma de próstata que difieren en parte de aquellas en las que Gleason estableció su sistema de gradación. La introducción de la determinación del PSA ha hecho que hoy día la mayor parte de los diagnósticos iniciales de carcinoma de próstata se hacen en biopsias por aguja 18 G y no en resecciones transuretrales como en el estudio de Gleason. Además las técnicas inmunohistoquímicas hoy disponibles en cualquier laboratorio de Anatomía Patológica han ayudado a precisar el diagnóstico de los tumores de muy bajo grado y diferenciarlos de lesiones benignas que pueden simularlos como la adenosis.

El gran éxito del sistema de graduación de Gleason, que ha hecho que se mantenga durante más de 5 décadas es que tiene en cuenta la heterogeneidad tumoral del carcinoma de próstata. La gradación de Gleason se basa en dos conceptos arquitecturales, el grado de diferenciación glandular y la relación entre las glándulas y el estroma circundante. Con ello, Gleason estableció 5 patrones que reflejaban un continuo de diferenciación, considerando como 1 el patrón mejor diferenciado con glándulas bien diferenciadas, redondas, regularmente espaciadas con poco estroma entre ellas y relativamente uniformes formando parte de un nódulo bien delimitado (figura 4).

PATRÓN 1

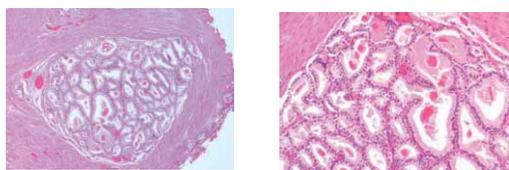


Figura.4 . Nódulo circunscrito, con glándulas de tamaño intermedio y similares entre si y citoplasma claros.

Con las técnicas inmunohistoquímicas actuales para determinar la presencia de las células basales (citoqueratinas de alto peso molecular), la mayor parte de lo descrito por Gleason como patrón 1 son hoy clasificados como

lesiones benignas principalmente adenosis (109). En el otro extremo, el peor diferenciado es el patrón 5, es decir, aquellos carcinomas que ya no tienen nada de diferenciación glandular, que crecen en nidos sólidos, en hileras o tienen comedonecrosis (figura 5).

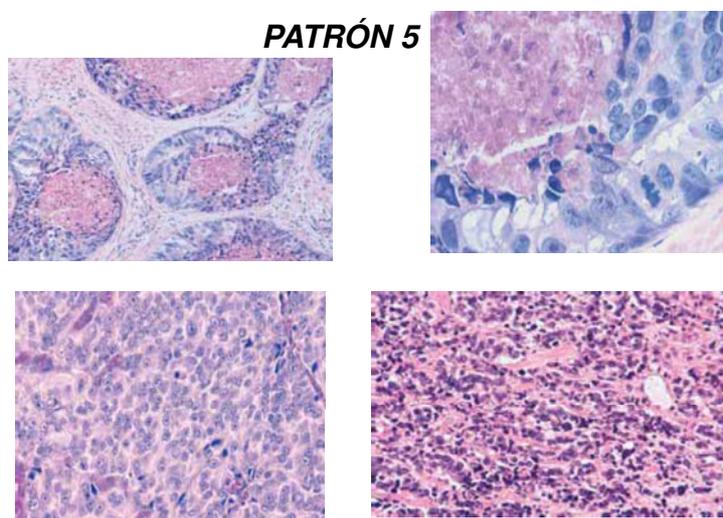


Figura 5: Pérdida casi absoluta de luces glandulares. Se diferencia 2 tipos:

Patrón sólido, tipo comedo y células solitarias invadiendo el estroma

Los patrones 2-4 serían grados intermedios, de tal manera que la diferenciación de glándulas independientes se mantiene en los patrones 2 y 3, con la diferencia de que en el grado 2 las glándulas forman también parte de un nódulo, menos delimitado y con mayor variabilidad de tamaño, forma y separación entre ellas que en el patrón 1. Por tanto, para establecer la presencia de patrón 1 y 2 un criterio fundamental es que las glándulas tumorales formen parte de un nódulo definido (figura 2). Dado que este criterio no puede identificarse en los cilindros obtenidos por las agujas de 18 G generalmente utilizadas, estos patrones no pueden identificarse en este tipo de material (109). Además los patrones 1 y 2 son más frecuentes en la zona de transición de la que habitualmente no se toman muestras. En el patrón 3 las glándulas siguen siendo independientes, bien formadas y con luz, pero son más anguladas, más irregulares y en su relación con el estroma muestran un comportamiento infiltrativo, sin delimitación en un nódulo (figura 6).

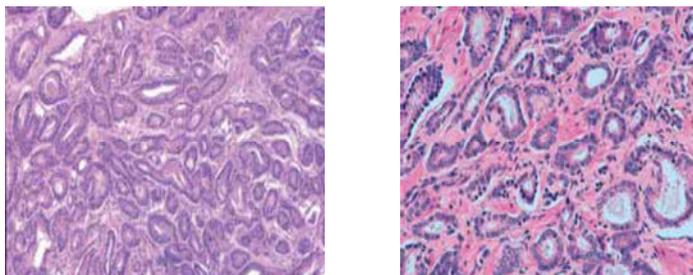
PATRÓN 3

Figura 6: Infiltración manifiesta, con glándulas angulosas y pequeñas (aunque también pueden ser grandes). Cada glándulas esta circunscrita por estroma

Este es el patrón más frecuentemente observado, tanto cuando lo definió Gleason (el 80%) como actualmente y el patrón más bajo posible de identificar en los cilindros prostáticos. El patrón 4 se define por la presencia de fusión glandular, las glándulas ya dejan de ser independientes y aparecen mal formadas y más o menos fusionadas hasta hacer incluso nidos cribiformes de tamaño y formas variables (figura 7).

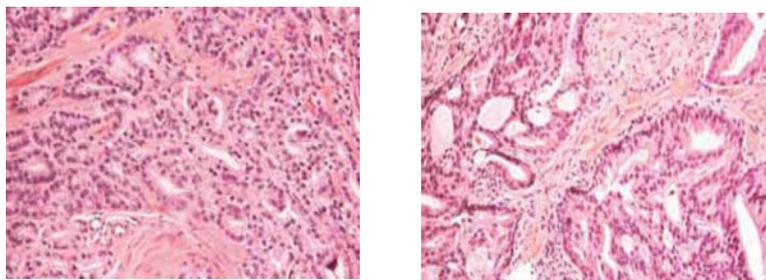
PATRÓN 4

Figura 7. Infiltración manifiesta
Fusión glandular (no se observa separación completa de las glándulas por estroma)
Patrón cribiforme

Desde la modificación del 2010 todos los nidos cribiformes deben clasificarse con patrón 4 (109).

Una vez identificados los patrones arquitecturales del carcinoma de próstata el grado de Gleason se obtiene sumando el patrón primario y el

secundario. El patrón primario es el más predominante. Gleason estableció como patrón secundario el segundo en predominio (figura 8). Si solamente se identifica un patrón, este se duplica para calcular el grado de Gleason. En biopsias prostáticas por tanto el grado de Gleason modificado oscilará entre 6 y 10.

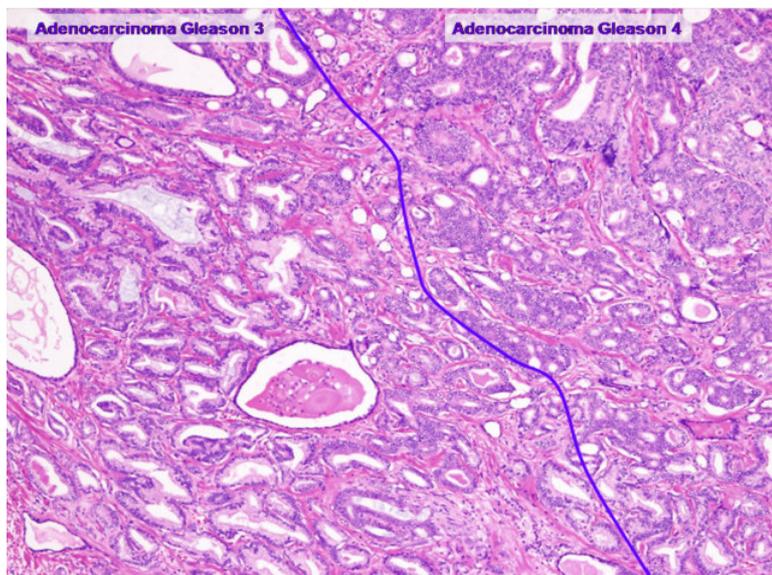


Figura 8. Adenocarcinoma con grado de Gleason 3+4=7. En la parte izquierda de la imagen las glándulas son independientes con patrón 3, mientras que en el lado derecho las glándulas tumorales se fusionan y forman nidos cribiformes.

Actualmente, en las biopsias por aguja después de la modificación aceptada por el consenso ISUP 2005 en aquellos casos en que hay tres o más patrones se considera patrón secundario el patrón de mayor grado, sea cual sea su porcentaje (107). Se ha evidenciado que de esta forma hay mayor correlación con el grado histológico que finalmente se da en la prostatectomía radical (102,110). Si el componente secundario en predominancia es menor del 5% y grado inferior al primario no debe ser considerado para la graduación y se duplica el primario. Si el patrón de menor grado es > al 5% sí se considera patrón secundario. El consenso además establece los criterios de gradación de las variantes de adenocarcinoma. En el 2010 se introdujo como modificación considerar todos los patrones con arquitectura cribriforme como patrón 4, dada la falta

de reproducibilidad para separar entre el patrón 3 y 4, incluso entre uropatólogos expertos (108) (figura 9).

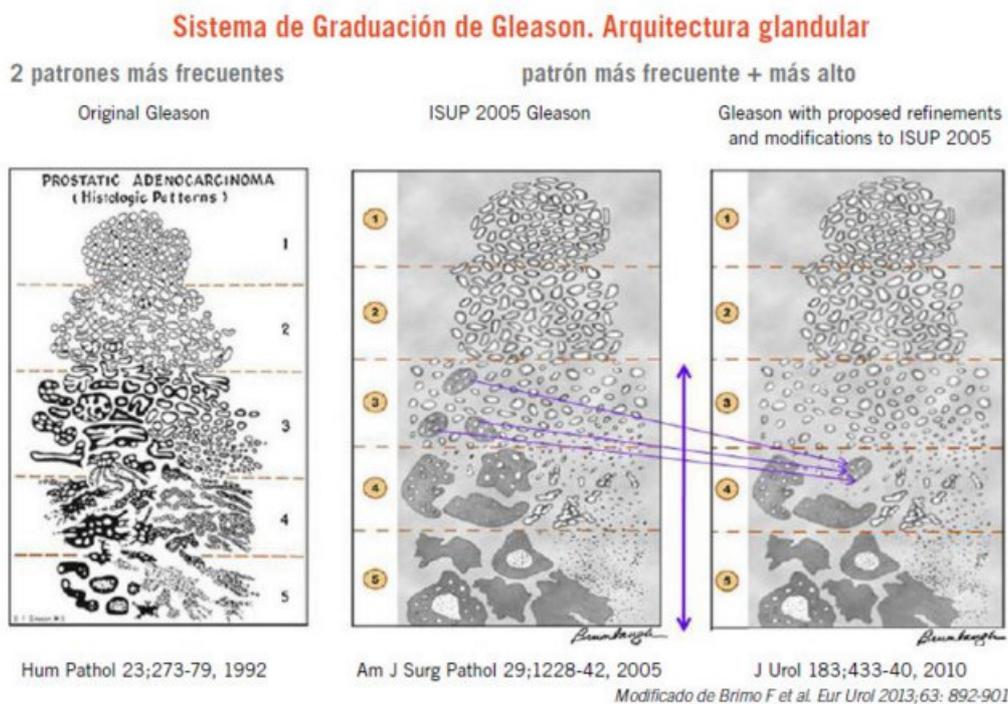


Figura 9. Comparación entre los esquemas de los patrones de Gleason. El original de la publicación de Gleason a la izquierda, en el centro la modificación propuesta por la ISUP en 2005 y a la derecha la modificación propuesta en 2010.

Aunque los patrones del carcinoma de próstata están bastante bien definidos es inevitable cierta variabilidad interobservador condicionada por varios factores, algunos dependientes del patólogo tales como su experiencia y su dedicación preferente a uropatología, la definición de los criterios de aplicación del consenso de la ISUP 2005, otros dependientes del urólogo como el tamaño y calidad de los cilindros estudiados, aportación de información sobre tratamientos previos que cambien la morfología, etc. (111, 112, 113).

Después de unos años utilizando la gradación de Gleason con las modificaciones propuestas por la ISUP en 2005 y en 2010 debemos preguntarnos cuales han sido las implicaciones de estas modificaciones. En

primer lugar como consecuencias de la expansión en la definición del patrón 4 se ha observado a un incremento en la frecuencia de grados de Gleason 7 (114), pasando a ser el patrón 4 el más diagnosticado como demuestran algunos estudios (115, 116). Otro efecto importante de las modificaciones ha sido una mejora en la correlación de los scores entre biopsia y prostatectomía (115) y en la reproductibilidad interobservador (117). Varios estudios han demostrado también una mejor correlación entre el grado de Gleason modificado y la evolución de los pacientes después de la prostatectomía radical (116, 118, 119,120) y en la predicción de la recidiva bioquímica (121). Sin embargo, la modificación de los criterios de gradación de Gleason ha dificultado la comparación de resultados de series anteriores y posteriores a la modificación.

Sin duda, la consecuencia clínica más importante del grado de Gleason modificado es la mayor homogeneidad en el diagnóstico del patrón 3, puesto que todos los nidos cribiformes y glándulas mal formadas se excluyen de este patrón. Ello conlleva que el grado $3 + 3 = 6$ sea tumores asociados a buen pronóstico, pudiendo plantearles a estos pacientes una terapia de vigilancia activa. Algunos autores se plantean incluso si un tumor $3 + 3 = 6$ se debe realmente etiquetar como cáncer (122), dado que con la modificación actual de la gradación serían necesarios la presencia de patrones 4 o 5 para que se produzca enfermedad metastásica (123).

Sin embargo, puesto que no se puede excluir con absoluta certeza la presencia de un patrón 4 que no se encuentre adecuadamente representado en las biopsias, no se recomienda considerar un tumor con grado de Gleason $3 + 3 = 6$ como una entidad benigna, sino como un cáncer de muy buen pronóstico (124).

Ha habido varios intentos de agrupar estos grados en relación al pronóstico en ≤ 6 , 7, 8, 9-10 de mejor a peor. Muy recientemente Epstein

(125) ha propuesto complementar la información pronóstica proporcionada por el grado histológico de Gleason añadiendo en el informe anatomopatológico el grupo de grado pronóstico estratificado en 5 grupos. Los grupos de grado pronóstico serían:

I - Gleason ≤ 6 .

II - Gleason $3 + 4 = 7$

III - Gleason $4 + 3 = 7$.

IV - Gleason $4 + 4 = 8$

V - Gleason 9-10.

De esta forma los pacientes con Gleason 6 estarían en el menor grado I/V y no en mitad del score 6/10. También se estratifican las diferencias pronosticas según la proporción de tumor con patrón 4.

Las técnicas de inmunohistoquímica resultan actualmente de ayuda en el diagnóstico, sobre todo en aquellos casos de adenocarcinoma focal mínimo o dudoso. Básicamente se utilizan citoqueratinas de alto peso molecular (34 β E12 y p63) para demostrar la ausencia de células basales característica de los adenocarcinomas de próstata y la presencia de una tinción apical intensa y circunferencial para racemasa o p504. Esta última no es exclusiva del adenocarcinoma pues también se expresa en el PIN de alto grado y otras lesiones benignas, aunque con menor intensidad (figura 10).

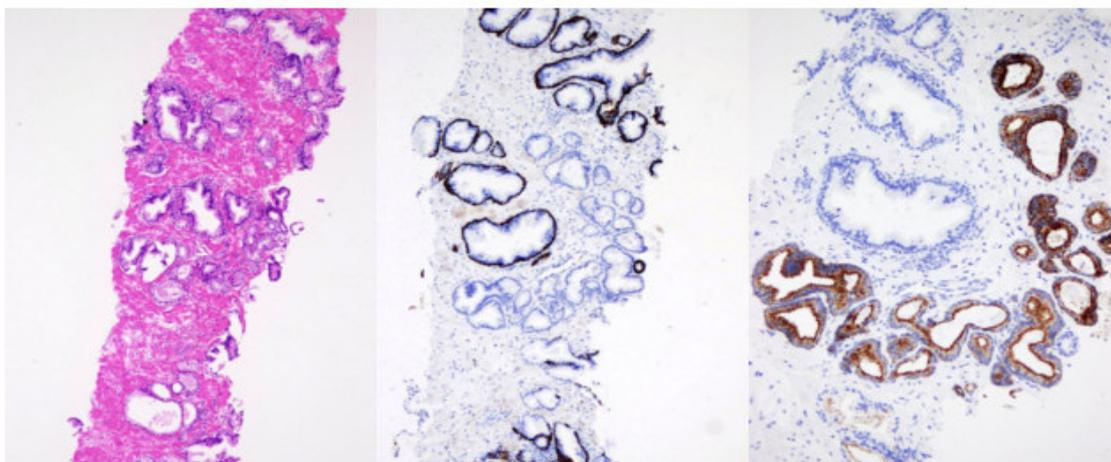


Figura 10. Adenocarcinoma focal mínimo. A) pequeñas glándulas tumorales en un cilindro rodeando a glándulas benignas de mayor tamaño. B) las glándulas pequeñas tumorales carecen de células basales (citoqueratina 34 β E12) y C) expresan intensa tinción circunferencial con racemasa.

Extensión del tumor y cuantificación del tumor

La cuantificación del tumor en las biopsias prostáticas pretende realizar una estimación del volumen tumoral, de gran interés pues se utiliza en la mayoría de los protocolos para selección de pacientes subsidiarios de vigilancia activa. Puede hacerse por diferentes métodos más o menos laboriosos. Debería poder establecerse el número de cilindros positivos en relación al número total de cilindros, dato que debe ser incluido explícitamente en el informe anatomopatológico. También es importante establecer el porcentaje de afectación por tumor, idealmente, de cada cilindro. Este hecho es más fácil de realizar cuando se envían un máximo de 3 cilindros en un mismo recipiente. Cuando se incluyen varias muestras o cilindros por apartado topográfico en un mismo envase, se puede estimar el % de afectación global o del cilindro con mayor afectación, aunque esto puede ser complicado por la frecuente fragmentación o mal orientación de los mismos en las secciones histológicas. Aún más laborioso es establecer los mm de afectación tumoral (126). No hay consenso de cuál es el mejor método y diferentes nomogramas utilizan diferentes formas de cuantificación del tumor. Tampoco hay consenso en cuanto a cómo

medir focos discontinuos de tumor, si sumando los mm de distintos focos o considerándolo un foco único, o foco único si los focos están separados por menos de tres milímetros (114). Todas ellas son aceptables, siempre y cuando se especifique y consensue dentro del equipo multidisciplinar urooncopatológico

Datos para la estadificación

En el informe anatomopatológico deberá constar explícitamente la localización de los cilindros positivos lo que dará idea de la afectación de uno o los dos lóbulos prostáticos. Esta localización solo podrá estar basada en la información recibida en los envases. Por ello es muy importante que los cilindros se remitan adecuadamente identificados en su localización.

Los datos de estadificación relativos a la extensión extraprostática son muy difíciles de valorar en las biopsias prostáticas. Solamente es definitivo en aquellos casos en que se identifique infiltración de la pared de las vesículas seminales en el caso de que se incluyan en los cilindros. La infiltración perineural se asocia a mayor incidencia de extensión extraprostática en prostatectomía radical. Sin embargo, la presencia de glándulas tumorales en músculo esquelético, tejido adiposo o en células ganglionares no garantiza la extensión extraprostática. Aunque infrecuente se constatará la existencia de invasión linfovascular.

Los distintos tratamientos aplicados a los pacientes con cáncer de próstata producen modificaciones en la histología del tumor que condicionan además de dificultades diagnósticas cambios en la morfología del tumor que influyen grandemente en su graduación. Por ello es muy importante proporcionar al patólogo la información relativa a los tratamientos que tiene el paciente. Estos cambios pueden ser leves, moderados o severos. Solo en el caso de que sean leves puede establecerse una graduación de Gleason

siguiendo los criterios antes expuestos, pues en los casos en que la hormonoterapia y radioterapia produce cambios moderados y severos las glándulas se contraen o desaparece la conformación glandular y vacuolización lo que llevaría a un sobregraduación del tumor. En el caso en que estos cambios sean parciales se establecerá el porcentaje de tumor que los muestran gradándose aquellas zonas con cambios leves o sin cambios por tratamiento (127). Otras terapias conservadoras producen necrosis y fibrosis pero no afectan a la arquitectura glandular, permitiendo su gradación.

Lesiones precursoras o de sospecha

El informe anatomopatológico de las biopsias de próstata podrá incluir también la presencia de la lesión precursora del carcinoma de próstata, el PIN de alto grado (PIN 3). En el caso en el que el diagnóstico de carcinoma no sea concluyente bien por que existan escaso número de glándulas o estas no tengan la atipia suficiente para realizar un diagnóstico de certeza se expresará la presencia de glándulas atípicas con el término de "Proliferación microacinar atípica". Esta denominación no se refiere a una entidad sino a una incapacidad diagnóstica por cantidad o calidad de las glándulas atípicas. Este diagnóstico debe seguirse de un comentario acerca del grado de sospecha de carcinoma y en el caso de que la sospecha sea alta de rebiopsia del paciente para confirmar la sospecha. En ocasiones estas glándulas microacinares atípicas se localizan en la proximidad de una o varias glándulas con PIN, no siendo posible establecer si se trata de invaginaciones de la glándula con PIN o de verdaderas glándulas tumorales que ya están microinfiltrando. Esta situación se refiere en los informes de anatomía patológica como PIN con glándulas microacinares atípicas o PINATYP.

3.3. INDICACIÓN DE BIOPSIA PROSTÁTICA Y ESQUEMAS DE BIOPSIA

3.3.1. Indicaciones de la biopsia prostática

Las indicaciones de la biopsia prostática están bien fundamentadas y definidas en las guías de práctica clínica urológica. Según las Guidelines de la European Urology Association del 2014 (EUA), se hace necesaria una biopsia prostática en los siguientes supuestos:

- Tacto rectal sospechoso de malignidad, definido como la palpación de un nódulo pétreo durante la exploración. Es indicación absoluta de biopsia prostática.

- Elevación de PSA. Se indica una biopsia prostática cuando el PSA > 4 ng/mL y/o cuando el PSA: 4-10 ng/mL y Cociente PSAlibre/PSAtotal < 0,20.

La elevación del PSA debe confirmarse en 2 determinaciones seriadas y separadas 2-3 meses, realizándose por el mismo laboratorio y utilizando el mismo método técnico para su procesamiento. También debe determinarse en condiciones adecuadas (ausencia de eyaculación reciente, sondaje y/o cistoscopia, RTU o infección urinaria), puesto que en estas circunstancias el nivel de PSA puede modificarse.

3.3.2. Preparación para la biopsia

La preparación de los pacientes a los que se va a realizar una biopsia de próstata transrectal consta de tres partes fundamentales: Preparación del recto, profilaxis antibiótica y analgesia.

- Preparación rectal. A pesar de lo que se pueda pensar, no existe consenso sobre si limpiar o no el recto previamente a la realización de la biopsia prostática.

Hay autores que piensan que si se prepara con un enema de limpieza previo a la exploración, las probabilidades de infección urinaria y/o bacteriemia, se reducen significativamente. Lindert y cols describen una mayor proporción de bacteriemias en pacientes sin limpieza del recto, si bien éstos no llevaban profilaxis antibiótica y las bacteriemias fueron asintomáticas. Otros autores como Vallancien encuentran un aumento de las complicaciones infecciosas en los pacientes sometidos a enemas de limpieza y proponen que la irritación rectal producida por el lavado, facilitaría la bacteriemia. (128, 129)

Por tanto, no existe consenso sobre si preparar el recto con enemas de limpieza previamente a la realización de la biopsia prostática. En nuestro centro, pautamos la administración de un enema la noche previa y otro en la mañana de la exploración, cuestión que se comentará en el apartado "material y métodos".

- Profilaxis antibiótica. Es también un tema controvertido. Muchos esquemas se han desarrollado en los diferentes centros, motivados fundamentalmente por el índice de resistencias bacterianas a los diferentes antibióticos. Según la EUA y la AUA las quinolonas (ciprofloxacino) son el tratamiento de elección. Según Davis y cols el 81% de los facultativos encuestados solo administra una fluorquinolona oral antes del procedimiento, mientras que la pauta de fluorquinolona más aminoglucósido es la posología elegida por el 17%. El 56% comenzaban el tratamiento el día previo a la biopsia y un 16% continuaban con el tratamiento oral 24-48 horas post biopsia; el 4% de los urólogos encuestados utilizaba el régimen

de aminoglucósido parenteral pre-biopsia y una quinolona tres días después del procedimiento (130).

- Analgesia durante la biopsia. La biopsia prostática es una técnica incomoda y molesta, que exige un buen tratamiento analgésico durante el procedimiento. De esta manera, el paciente estará más relajado y podremos obtener las muestras que sean necesarias para un mejor diagnóstico. Hay varias técnicas descritas en la literatura para el adecuado control del dolor durante la biopsia. Por un lado está la infiltración periprostática con anestesia local (lidocaina al 1-2% o bupivacaina al 0,25%)(131). También puede realizarse una sedación con fármacos con periodo de inducción corto y rápida eliminación como el fentanilo, propofol o midazolam, con excelentes resultados (sobre todo en casos de estenosis de conducto anal que dificultan la introducción del transductor ecográfico, en pacientes jóvenes y muy ansiosos o en biopsias de saturación), aunque su manejo precisa la presencia de un anestesiólogo. Otras formas descritas en la literatura para reducir el dolor durante la biopsia prostática son la administración local de supositorios de diclofenaco o la administración intravenosa de petidina (1 mgr/kgr diluida en 100 cc de suero fisiológico) unos minutos previos al procedimiento (132).

3.3.3. Esquemas de biopsias

a) ¿Dónde biopsiar?

Cuando vamos a realizar una biopsia prostática es necesario tener en cuenta dos supuestos fundamentales:

-Biopsiar aquellas zonas sospechosas en el TR y/o en el estudio ecográfico.

-Biopsiar las regiones de la glándula donde con más probabilidad se desarrollaran las neoplasias.

A este respecto y según la Asociación Europea de Urología, es imprescindible obtener cilindros de las zonas más posteriores y laterales de la zona periférica glandular y del ápex prostático, lugares donde con más frecuencia, asienta el cáncer de próstata (133). También es necesario obtener cilindros de las zonas sospechosas en el estudio ecográfico, como la presencia de nódulos hipoecoicos.

Siguiendo estas recomendaciones, se aconseja iniciar la biopsia en la zona más lateral, craneal y posterior de la zona periférica (cuernos laterales) y desde aquí, realizar un barrido de la próstata "en abanico" obteniendo sucesivas muestras craneales, mediales y apicales, de cada lóbulo prostático.

b) ¿Cuántos cilindros?

Son muchos los esquemas de biopsia prostática que se han descrito en los últimos años. La biopsia sextante descrita por Hodge en 1989 fue el esquema patrón sobre el que se desarrollaron los demás esquemas, y estaba considerada como la técnica "gold standard" en la toma de muestras prostáticas. En el 2006 este modelo todavía era el utilizado en el 20-70% de Servicios de Urología de USA y UK.

En este caso, se obtienen cilindros de las zonas craneal, medial y apical parauretrales (en un punto intermedio entre la línea media y el borde lateral de la próstata, en un corte transversal) de ambos lóbulos (Figura 11) (134). Para disminuir el número de falsos negativos, dicha técnica se modificó, desplazando las punciones más lateralmente, sin aumentar el número de cilindros (135).

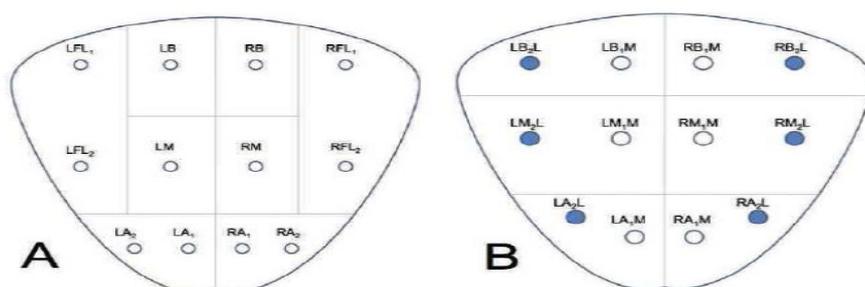


Figura 11: disposición de los cilindros en la biopsia por sextantes extendida

Rodríguez-Patrón publica en 2005 su serie utilizando esta técnica en 7127 biopsias con una tasa diagnóstica de cáncer de 42,6% cuando se trataba de primera indicación, si bien la tasa se reduce al 29,6% cuando se trata de pacientes con un PSA entre 4 y 10 ng/mL (136).

En años sucesivos, este esquema de biopsia sextante ha ido modificándose aumentando el número de cilindros con el objetivo de mejorar el rendimiento diagnóstico de la biopsia. Se han propuesto esquemas de biopsia con 8, 10 o 12 cilindros, con diferentes tasas de detección diagnóstica. También se han propuesto esquemas de biopsia en función de la edad del paciente y del volumen prostático, como el nomograma de Viena, validado por Remzi en 2005.

Este esquema se fundamenta en el hecho de que en pacientes mayores (con menor esperanza de vida), solo será rentable detectar los tumores más grandes y por tanto será necesario un menor número de cilindros. Así, se desarrollan unas tablas en las que los pacientes más jóvenes (con mayor esperanza de vida) requerirán un mayor número de cilindros con respecto a aquellos de más edad, oscilando el número definitivo en función del volumen prostático. Según sus autores, con este sistema de biopsia el porcentaje de tumores diagnosticados es significativamente mayor que el de los pacientes a los que realizan biopsia octante (36,7% vs 20%). (137)

Según las Guidelines del 2014, la biopsia sextante se muestra claramente insuficiente y son necesarios como mínimo de 8 a 12 cilindros en una primera biopsia prostática. Más de 12 cilindros no aumentan de manera significativa la tasa de detección diagnóstica. El British Prostate for Cancer and Treatment Study recomienda un esquema con 10 cilindros (138).

c) ¿Es necesario biopsiar la Zona Transicional?

El cáncer de próstata asienta en la Zona Transicional (ZT) en un 20%. Según varios autores, incluir cilindros de esta localización en primeras biopsias, no incrementa de manera significativa el diagnóstico (1,8%-4,3%) (139). Sin embargo, en las segundas biopsias, la rentabilidad aumenta hasta un 10%-13%. Hay series que publican un diagnóstico del 53% de tumores en la zona transicional en segundas biopsias de pacientes con un PSA de 32 ng/mL y tacto rectal normal (140). La EUA solo recomienda la biopsia de la ZT en biopsias de repetición.

d) Rebiopsia: ¿número de biopsias?

El número de biopsias que se deben realizar a un paciente con biopsias previas negativas, también es motivo de controversia. Se trata de diagnosticar aquellos cánceres clínicamente significativos que se nos han escapado en anteriores procedimientos, ya que no es posible mapear toda la glándula en la exploración. El European Prostate Cancer Detection Study demuestra la necesidad de la realización sistemática de una segunda biopsia en pacientes con una primera biopsia negativa. La realización de una tercera y cuarta biopsia, aumentan escasamente la tasa de detección e incrementan significativamente la morbilidad del procedimiento. Según este estudio, la tasa de detección del cáncer prostático en la segunda biopsia fue

del 10%, frente al 5% en terceros y cuartos procedimientos (141). Otros autores también defienden esta postura y consideran que los tumores clínicamente significativos se diagnostican en las dos primeras biopsias (142).

e) ¿Se individualizan los cilindros de la biopsia?

En la revisión de bibliografía realizada en Medline se han valorado la mayoría de artículos científicos de los últimos cinco años y revisiones sistemáticas sobre la localización de la biopsia, el número de cilindros, el tipo de antibióticos, la posición del paciente, la vía de abordaje de la próstata (transrectal vs perineal), etc, pero en ninguno de ellos se informa cómo se identifican o recogen los cilindros de las biopsias de próstata, siendo frecuentemente enviadas todas las biopsias del mismo lado (derecho o izquierdo) en un mismo bote o recipiente con formol al 10%.

Tras la amplia revisión bibliográfica realizada, no se ha encontrado información de los diferentes autores de cómo procesan dichas muestras.

3.3.4. Complicaciones de las biopsias

La biopsia prostática es una técnica invasiva y no está exenta de complicaciones. Las complicaciones suelen ser menores y se resuelven de forma sencilla. Según las distintas Guías Clínicas, la complicación más frecuente es el sangrado en forma de hemospermia, hematuria y rectorragia. El grado y la frecuencia del sangrado es muy variable según los diferentes estudios y generalmente se correlaciona con aquellos esquemas que obtienen más cilindros. Podemos encontrar series en las que el

porcentaje de hematuria oscila del 12,5- 80%, la hemospermia del 5,1-78,3% y la rectorragia del 1,3%-58,6%. (50, 143, 144)

Por lo general, son sangrados autolimitados y que se resuelven a los pocos días del procedimiento, con ingesta abundante de líquidos en el caso de la hematuria o con taponamiento rectal con compresa en caso de rectorragia.

Otras complicaciones posibles son las infecciones urinarias, como prostatitis o epididimitis, que ocurren en menos del 1% gracias a la profilaxis antibiótica previa, y que se resuelven con la administración ambulatoria de antibióticos. También se han descrito casos de retención aguda de orina o reacciones vasovagales (133).

4.- ASPECTOS RELACIONADOS CON LA TÉCNICA QUIRÚRGICA

La Prostatectomía Radical (PR) es la única modalidad de tratamiento primario del Cáncer de Próstata (CaP) localizado que ha demostrado su eficacia frente a la vigilancia expectante en un ensayo clínico aleatorizado (145). Los avances en el conocimiento de la anatomía prostática y pélvica en años recientes han contribuido a mejoras de la técnica quirúrgica que se han traducido en muy buenos resultados de supervivencia a largo plazo con resultados funcionales razonablemente buenos, aunque lejos de ser óptimos, independientemente de la técnica quirúrgica elegida, es decir prostatectomía radical abierta, (146, 147, 148, 149, 150) laparoscópica (151, 152, 153) o robótica (153, 154, 155, 156, 157).

Un aspecto crucial para entender la compleja anatomía de la pelvis masculina es la significativa variación individual. Algunas pelvis son anchas, haciendo la próstata fácilmente accesible, mientras que otras son profundas

y estrechas, complicando el acceso, particularmente en el momento de realizar una cirugía con preservación nerviosa o una reconstrucción uretrovesical estanca (158). Las estructuras neurovasculares que rodean la próstata también pueden variar de un paciente a otro, y el cirujano debe estar preparado para entender estas variaciones y adaptar la técnica quirúrgica a los hallazgos intraoperatorios (159, 160, 161).

Es preciso el conocimiento de la anatomía periprostática y de las estructuras consideradas cruciales para conseguir los cinco objetivos principales de una prostatectomía radical ideal:

- Extirpación completa del cáncer con márgenes quirúrgicos negativos
- Preservación de la continencia urinaria
- Recuperación temprana de la función eréctil.
- Mínimo sangrado.
- Ausencia de complicaciones perioperatorias.

Sin embargo, en algunas ocasiones, conseguir uno de los objetivos va a afectar a la consecución de uno o más de los otros y viceversa. Por ejemplo, según la localización del tumor en las biopsias de próstata realizada previa a la cirugía, el cirujano van a necesitar la resección de tejido periprostático adicional dificultando la recuperación de la función eréctil, y a veces de la continencia urinaria. Por el contrario, una excesiva obsesión con la preservación de los nervios cavernosos puede poner en peligro la extirpación completa del cáncer, con la posibilidad de dejar tejido canceroso. Además, el cirujano puede tener que conceder un sangrado adicional para realizar una preservación adecuada de los nervios cavernosos.

Entre los múltiples apartados sobre la anatomía de la próstata y estructuras periprostáticas, únicamente vamos a resaltar los que se

encuentra relacionados de forma fundamental con el intento de preservar la erección y la continencia urinaria

La fascia de Denonvilliers (fascia prostato-semino-vesicular) (162, 163) está compuesta macroscópicamente por una capa única blanquecina de tejido que se extiende caudalmente sobre el aspecto posterior de las vesículas seminales y la próstata hasta unirse en la línea media con el tendón central del periné (162). Aunque macroscópicamente es una sola capa, en la mayoría de los casos, aunque no siempre, la fascia de Denonvilliers está compuesta histológicamente de 2 capas distinguibles al microscopio. Algunos autores la describen como formada por múltiples capas, particularmente en su porción más distal (162, 164, 165). La fascia de Denonvilliers está a menudo en íntimo contacto con el aspecto posterior de la próstata en la línea media. Más lateralmente, la fascia de Denonvilliers continúa su curso alrededor del recto separándose del aspecto posterior de la pseudocápsula prostática, formando el límite posterior del triángulo. Dependiendo de variaciones individuales, unas pocas fibras de la fascia Denonvilliers podrían estar unidas en parte a la pseudocápsula prostática en este área lateral (164). La fascia de Denonvilliers continúa alrededor del mesorecto donde puede adelgazarse e interrumpirse (166).

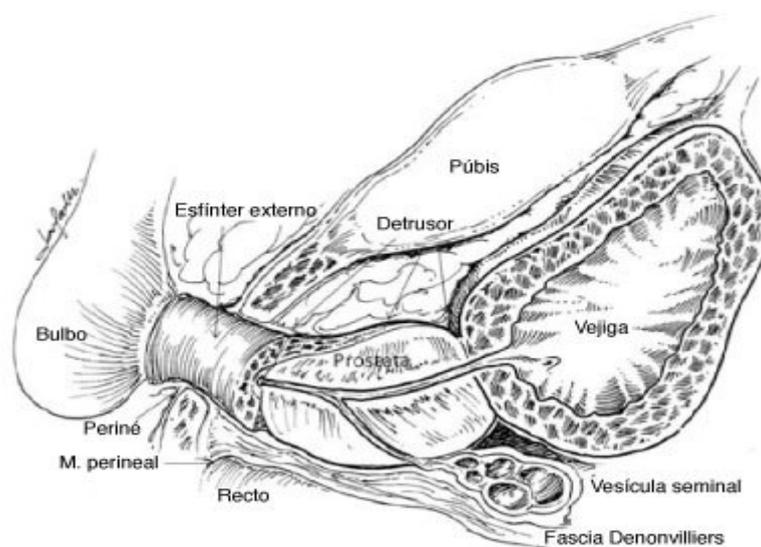


Figura 12 - Relación de las estructuras pélvicas en una sección sagital de la próstata

El origen de la fascia de Denonvilliers es controvertido. Mientras algunos autores defienden la teoría de la fusión de las vainas anterior y

posterior del fondo de saco embriológico, otros simplemente proponen que la fascia Denonvilliers se origina de la condensación de tejido areolar laxo (167).

La descripción del espacio triangular, orientado axialmente, que contiene el grueso de la bandeleta neurovascular parece algo simplista e intenta ser más didáctico y reproducible que anatómicamente realista. La controversia en la literatura sobre la relación entre la fascia del elevador del ano, la fascia Denonvilliers y los componentes de la bandeleta neurovascular pone lo anterior en evidencia.

Por ejemplo, Villers and Myers describieron que la fascia de Denonvilliers se divide en el borde posterolateral de la próstata en una hoja anterior y otra posterior alrededor de la bandeleta neurovascular. Mientras que la hoja anterior se convierte en la fascia prostática, la posterior continúa su curso sobre el recto limitando el triángulo en su porción posterior (168). Basándose en esta representación esquemática, se describen tres tipos de disección de las bandeletas neurovasculares: (162, 169)

a. *Plano intrafascial*: La pseudocápsula prostática se deja desnuda de cualquier tejido. La anteriormente descrita hoja anterior de la fascia Denonvilliers (fascia prostática) se deja cubriendo el aspecto medial de la bandeleta neurovascular. Esta disección durante la cirugía es la que consigue mejores tasas de resultados funcionales.

b. *Plano interfascial*: En este caso, la fascia prostática permanece cubriendo la superficie posterolateral de la próstata. La hoja anterior de la fascia de Denonvilliers o fascia prostática queda sobre la cara prostática y el aspecto medial de la bandeleta neurovascular queda expuesto sin ninguna fascia. Así, puede aumentar la probabilidad de lesión de la bandeleta neurovascular, pero ofrece al cirujano un margen oncológico más seguro, especialmente en el aspecto posterolateral de la próstata.

c. *Plano extrafascial*: es el que se lleva a cabo durante una disección posterior y lateral a la bandeleta neurovascular. Se extirpa, pues, la próstata con todas las capas de la vaina fibroadiposa visceral presentes en el espécimen (resección amplia). La bandeleta se extirpa completa o casi completamente.

Para el urólogo que vaya a realizar la cirugía, conocer la localización exacta de donde estará el tumor, junto con otros factores (Gleason, PSA, porcentaje del cilindro, etc), es importante para poder decidir cuál de los 3 planos va a seguir para conseguir los mejores resultados funcionales, sin empeorar los oncológicos.

Los detalles de cómo se realiza de forma habitual la prostatectomía radical laparoscópica quedará reflejada en el apartado de material y métodos

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los pacientes que presentan elevación de cifras de PSA o tacto rectal patológico son sometidos a una biopsia transrectal de próstata ecodirigida. En los últimos años el debate se ha centrado en el número de cilindros que se debe extraer del paciente y de la rentabilidad diagnóstica de dichos cilindros, aceptándose como la más idónea la biopsia por sextantes extendida.

Éste fue el procedimiento puesto en marcha en nuestro centro desde 2007, consensuándose entre los Servicio de Urología y Anatomía Patológica el envío y diagnóstico individualizado de los cilindros, con vistas a obtener una mayor información de la localización y volumen tumoral, que permitiese adoptar medidas terapéuticas más adecuadas e individualizadas, entre ellas conseguir los mejores resultados oncológicos y funcionales, tras prostatectomía radical laparoscópica, preservando más los haces neurovasculares cuando no están afectadas por neoplasia las biopsias cilíndricas laterales de cada sextante.

En los últimos años, los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata localizado se han clasificado según la clasificación de D'Amico (170) como tumores de bajo riesgo, riesgo intermedio, alto riesgo y últimamente como muy alto riesgo. Según esta clasificación, junto con otra serie de parámetros clínicos (edad del paciente, comorbilidad, preferencias del paciente, etc) se les ofrece distintas opciones terapéuticas: cirugía radical (abierta, laparoscópica o robótica), braquiterapia, radioterapia externa o incluso vigilancia activa.

Cuando el paciente elige la opción quirúrgica, según las características anatomopatológicas de la biopsia (Gleason, números de cilindros afectos, etc.) el cirujano optará por una técnica quirúrgica u otra a fin de, con los mismos resultados oncológicos, ofrecer mejores resultados funcionales: el mantenimiento de las erecciones del paciente y la continencia urinaria, los dos principales efectos secundarios que presentan

los tratamientos con intención curativa del cáncer de próstata, incluida la radioterapia y la braquiterapia.

A pesar de los múltiples estudios que están incidiendo en aspectos como el número de cilindros, posición del paciente, tipos de anestesia, biopsia transrectal o perineal, etc. (171, 172,173); no hemos encontrado estudios donde se individualice o se especifique el diagnóstico por localización de cada una de las 12-14 muestras o cilindros ni que recojan aspectos detallados de si aporta ayuda en el manejo quirúrgico de los pacientes la especificación de la localización de dichas muestras.

Por ello como **objetivo general** de este estudio pretendemos analizar, tras 4 años de realización de esta metodología diagnóstica, si la individualización y especificación de la localización en el diagnóstico histopatológico de las biopsias de próstata por sextantes extendida, consumidora de recursos materiales y humanos, ha contribuido a optimizar la planificación de la intervención quirúrgica, mejorando los resultados oncológicos (márgenes quirúrgicos y progresión bioquímica) y/o los resultados funcionales (conservación de función eréctil y continencia urinaria).

Para ello nos planteamos los siguientes **objetivos específicos secundarios**:

- 1) Describir las características sociodemográficas, clínicas y oncopatológicas de nuestra serie.
- 2) Establecer los resultados oncológicos definidos como presencia/ausencia de márgenes quirúrgicos positivos, mediante estudio comparativo de nuestra serie con la serie control de prostatectomías radicales laparoscópicas realizadas previamente a 2007.
- 3) Comparar las tasas de progresión bioquímica en de nuestra serie con los datos publicados en series amplias/metaanálisis.

4) Comparar nuestros resultados funcionales, tras la modificación de la técnica quirúrgica, con los datos publicados en amplias series/metaanálisis respecto a:

- La disfunción eréctil.
- La incontinencia de orina.

Como **objetivos terciarios añadidos**, este estudio contempla:

- 1) Análisis de la aportación diagnóstica de cáncer de los cilindros incorporados a la biopsia por sextante extendida.
- 2) Análisis de la infra/suprageradación del análisis histopatológico de la biopsia frente a la pieza quirúrgica de prostatectomía radical en nuestro centro.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio retrospectivo, en una serie de 167 pacientes con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de próstata localizado, realizado por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, desde 2007 hasta 2010, y sometidos a prostatectomía radical laparoscópica por el Servicio de Urología del mismo hospital, por el mismo equipo quirúrgico, constituido por 3 urólogos, con un seguimiento medio de 78 meses.

Durante el año 2007, en el Hospital Universitario Clínico Virgen de la Victoria de Málaga, los Servicios de Urología y Anatomía Patológica, se coordinaron para empezar a recoger los cilindros de las biopsias de forma individualizada y sistemática, diseñándose una plantilla para la solicitud, el método de la toma en ecografía por sextantes extendida e introducción de los cilindros en recipientes individualizados por sextantes, coloreando el periférico para su localización con tinta china, y así conocer de forma exacta su procedencia, sin sobrecargar en exceso el laboratorio, ayudando a su mejor procesamiento y rendimiento diagnóstico.

Como serie control se tomaron 40 pacientes intervenidos de prostatectomía radical laparoscópica por el mismo equipo quirúrgico, entre 2004 y 2006, los cuales fueron diagnosticado mediante biopsias de próstata por sextantes extendida, pero sin individualizar ni especificar desde su recogida las localizaciones por sextantes, siendo únicamente diferenciada la localización por lóbulos (derecho e izquierdo).

Para la revisión bibliográfica se realizó búsqueda en base Medline y Cochane utilizando los descriptores: " prostate cancer", "prostate biopsy", "surgical margins", "laparoscopic radical prostatectomy", "Biochemical recurrence", "erectile dysfunction" y "male urinary incontinence" de los últimos 15 años.

1. Criterios de inclusión

1. Pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata localizado mediante biopsia transrectal de próstata ecodirigida.

2. Biopsia de próstata realizada según la técnica por sextantes extendida, con remisión de la localización de los cilindros individualizados.
3. Disponibilidad de tejido para estudio en el servicio de anatomía patológica.
- 4.- No presencia de disfunción eréctil previa a la cirugía.

2. Criterios de exclusión

1. Pacientes con biopsias cilíndricas de próstata no recogidos de forma individualizada.
2. Pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata mediante RTU de próstata o adenomectomias suprúbicas

2. MÉTODOS

2.1 Esquema de la biopsia de próstata

2.1.1. Preparación del paciente y recomendaciones prebiopsia

*** EN LA CONSULTA EXTERNA**

-Realización de un análisis sanguíneo con bioquímica básica, hemograma y hemostasia, realizado en menos de 6 meses antes de la realización de la biopsia.

-Evitar la toma de inhibidores de la agregación plaquetaria (ácido acetilsalicílico, clopidogrel, dipiridamol, etc), y de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), durante los 7 días previos a la biopsia.

-Si el paciente tomaba anticoagulantes como el acenocumarol (Sintrom®) o la warfarina, debía suspenderlos los 7 días previos a la exploración, sustituyéndolos por la administración de heparinas de bajo peso molecular (Clexane® 40 U.I. subcutánea), y retomándolos según su pauta habitual tras la finalización del procedimiento, de acuerdo a las indicaciones del Servicio de Hematología y Hemostasia del nuestro hospital.

-Explicación detallada del procedimiento, de sus posibles complicaciones (sangrado rectal, hematuria, hemospermia, infección urinaria, etc.), concluyendo con la firma del Consentimiento Informado (una copia para el paciente y otra para la historia clínica). En lo referente a los datos del estudio se cumplió con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13

diciembre de "Protección de datos de carácter personal". Toda información referente a la identidad de las personas participantes en el estudio fue considerada confidencial.

* EL DIA DE LA EXPLORACIÓN

- En Domicilio y en la Unidad de Cirugía Mayor Ambulatoria (CMA):

Los pacientes acudían la tarde de la exploración a la CMA del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, donde se les recibía, siguiendo las siguientes instrucciones según el protocolo de nuestro Servicio:

- Presentarse con 4 horas de ayuno, sin tomar alimentos ni líquidos.
- Limpieza del recto mediante dos enemas de limpieza (Enema Cassen® 250 ml, Laboratorio Casen Fleet®), uno la noche anterior y el otro la misma mañana de la exploración.
- Previamente a iniciar la biopsia se comprobó mediante tacto rectal, la ausencia de heces en el recto. Si este contenía material fecaloideo, se suspendía el procedimiento y se realizaba en otro momento.
- La profilaxis antibiótica consiste en Ciprofloxacino 500 mgr via oral, cada 12 horas y amoxicilina 500 mgrs via oral cada 8 horas, empezando el día anterior a la prueba y continuando 5 días más, si no existían otros condicionantes que desaconsejasen su uso (alergias) o prolongar su administración. Se administro esta pauta de profilaxis antibiótica de acuerdo al índice de resistencia microbiana de nuestro medio, según las recomendaciones de la Unidad de Medicina Preventiva y Epidemiología y del Servicio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga.
- Tras la colocación del paciente en posición de litotomía, y tras la realización del tacto rectal (dilatación de ano, palpación de la glándula y comprobación de ausencia de fecaloma en ampolla rectal), se realiza infiltración con anestesia local (lidocaina al 2%, mepivacaina o bupivacaina) de los haces neurovasculares latero-prostáticos, con 5 cc del anestésico seleccionado (lidocaina al 2%, en nuestro caso) en cada ángulo próstato-seminal (lugar por donde penetran los haces neurovasculares a la glándula), mediante una aguja tipo Chiva ecodirigida de 18 Gauge. Con esta pauta de infiltración con anestesia local, el procedimiento fue perfectamente tolerado por el

paciente, estando éste mucho más confortable y permitiendo una mejor exploración de la anatomía prostática.

- En la Sala de Exploración

La biopsia transrectal se realiza en los quirófanos ambulatorios del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga. En ese momento, durante el desarrollo de la biopsia y al finalizar la misma, se monitorizaron la tensión arterial, frecuencia cardiaca y la saturación de oxígeno, como medidas de seguridad durante el procedimiento. También se prepararon una ampolla de Atropina y una toma cercana de oxígeno por si se produjera un cuadro vasovagal. Ante este supuesto, se detuvo la exploración, se colocó al paciente en decúbito supino con unas gafas nasales de oxígeno a 2-3 litros y se administró media ampolla de Atropina, si precisase, de forma intramuscular, y se posponía la biopsia para otro día bajo supervisión por un Anestesiólogo.

*** DESPUES DE LA EXPLORACIÓN**

Una vez realizada la prueba los pacientes volvían al CMA (donde se les preparó previamente), esperando unos 30 minutos en la misma, hasta que las molestias secundarias a la exploración les permiten marcharse a su domicilio, y se descartaban complicaciones inmediatas (RAO, hematuria, fiebre, etc). Las recomendaciones post-exploración que indicaban a los pacientes son las siguientes:

- Reposo relativo durante 3-4 días, sin realizar grandes esfuerzos físicos en este tiempo.
- Analgesia oral, si precisa, mediante la toma de 500 mgr de Paracetamol o de 1 comprimido de Metamizol cada 8 horas. Evitar siempre los AINES (sobre todo el ácido acetilsalicílico, de uso muy común), por aumentar el riesgo de sangrado tras el procedimiento.
- Si tomaba anticoagulantes, seguir con la pauta de Hematología y Hemostasia, indicada previamente.
- Finalizar la profilaxis antibiótica con Ciprofloxacino 500 mgr vía oral, cada 12 horas y amoxicilina 500 mgrs vía oral cada 8 horas durante los 5 días siguientes a la biopsia.

- Se advierte al paciente sobre la posibilidad de sangrado rectal, hematuria y/o hemospermia en los 2-3 días posteriores a la biopsia, que suelen ser autolimitadas. Si la rectorragia y la hematuria son muy importantes o el paciente presenta fiebre de más de 38°C, se les indica que acudan al Servicio de Urgencias del Hospital, para ser valorado por el urólogo de guardia.

2.1.2. Material necesario en el estudio

*** Ecógrafo**

El ecógrafo que se empleó en el estudio fue un Siemens® Sonoline Antares con un transductor endorrectal EC9-4 multifrecuencia con frecuencias comprendidas entre 3.6 y 9 Mhz. .

Los parámetros técnico-ecográficos del estudio fueron los mismos en todos los pacientes, para conseguir así una uniformidad máxima de las imágenes obtenidas. Para evitar errores se preconfiguró el ecógrafo con estos parámetros guardándolos en el disco duro del mismo, seleccionando esta configuración antes de comenzar cada estudio. Los parámetros fueron una frecuencia de 9 MHz, una ganancia de 30-45 dB y un índice mecánico de 0,4.

Para realizar la exploración en las mejores condiciones en la escala de grises, se fijaron de acuerdo a estudios similares ya publicados y a las recomendaciones del servicio técnico del ecógrafo.

*** Sonda transrectal**

La sonda endorrectal utilizada es la Siemens EC9-4 multifrecuencia con frecuencias comprendidas entre 3.6 y 9 MHz. Se trata de una sonda biplano-multiplano, que permite el análisis combinado de la próstata realizando cortes simultáneos longitudinales y transversales de la misma, de forma cómoda y rápida, evitando que la imagen que se quiere estudiar en ese momento se modifique si el examinador tiene que cambiar de plano desde la consola del ecógrafo, como ocurre con las sondas monoplano. Para poder realizar la biopsia propiamente dicha es necesario acoplar a la sonda transrectal un dispositivo o canal de trabajo por el que se introduzca la aguja de punción, ya que esta sonda no tiene canal de trabajo propio.

* Sistema de punción

Se utilizó en todos los casos el dispositivo de punción-biopsia Microvasive® de Boston Scientific® (de 18 Gauge y 21 cm de longitud). Se trata de un sistema automático que introduce una aguja biselada, con una oquedad de 17 mm que se cubre inmediatamente con la vaina de la aguja, de forma que la muestra de tejido seleccionada se recupera íntegramente y se corresponde de manera exacta con la zona que se ha visualizado en la pantalla, mediante la representación digital del teórico trayecto de entrada en la próstata.

2.2 Estudio histopatológico

Tras la realización de la biopsia, iremos diferenciando los cilindros según la localización, siendo los cilindros periféricos y el correspondiente a la vesícula seminal izquierda teñidos 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, pues 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.

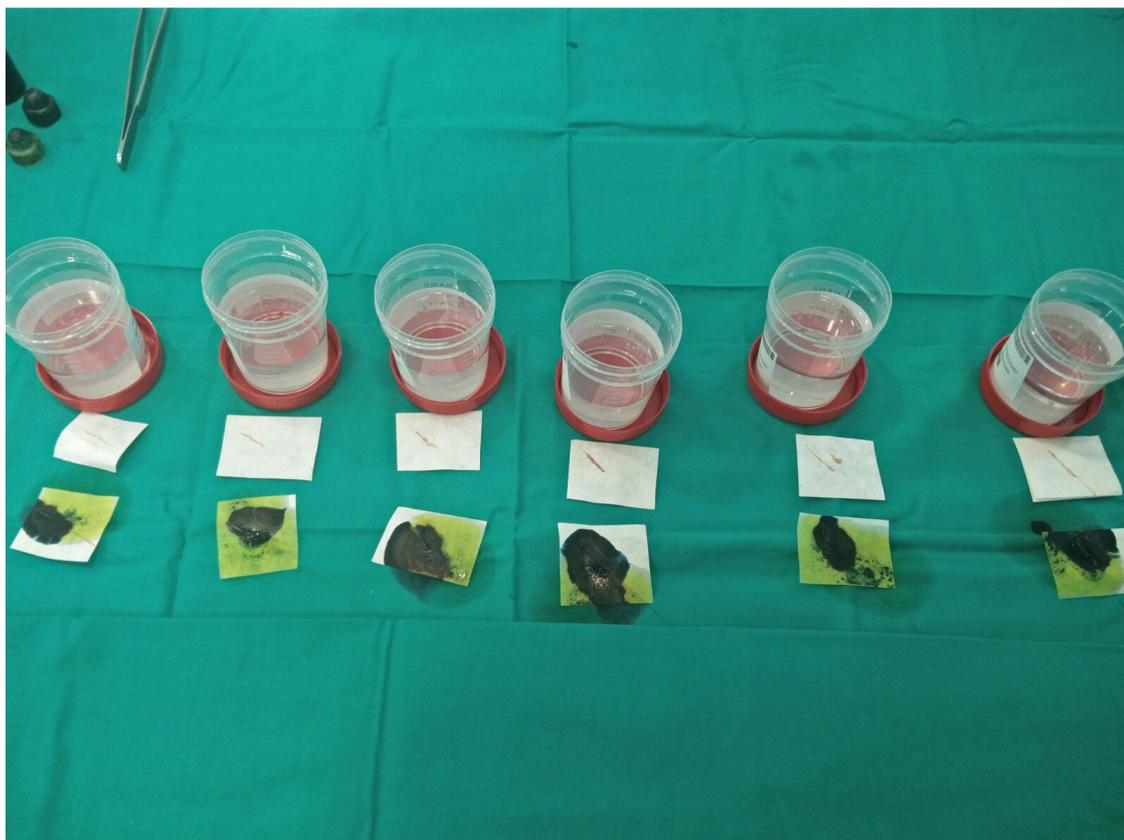


Figura 13: disposición de los cilindros, individualizados en lateral y medial (con/sin tinta china) y según topografía cráneo-caudal.

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.

2.2.1 Estudio histopatológico e inmunohistoquímico del tejido tumoral biopsico.

Todos los cilindros (fig 12) 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 y la longitud de los cilindros por cada frasco o sextante y se incluyen, a las 12-24 h, en un cassette por frasco, manipulándolos con pinzas delgadas, 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.

Tras el análisis histológico e inmunohistoquímico, se procede a informar de los siguientes hallazgos en cada cilindro, según planilla de localización (fig 10): 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.

2.2.2 Análisis histopatológico de la pieza de prostatectomía radical y recogida de datos y variables derivadas del mismo.

Tras la finalización del proceso quirúrgico, la pieza es sumergida inmediatamente en formol en un recipiente con proporción 20/1 (donde se mantendrá 24h), y es enviada al laboratorio de la unidad 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.

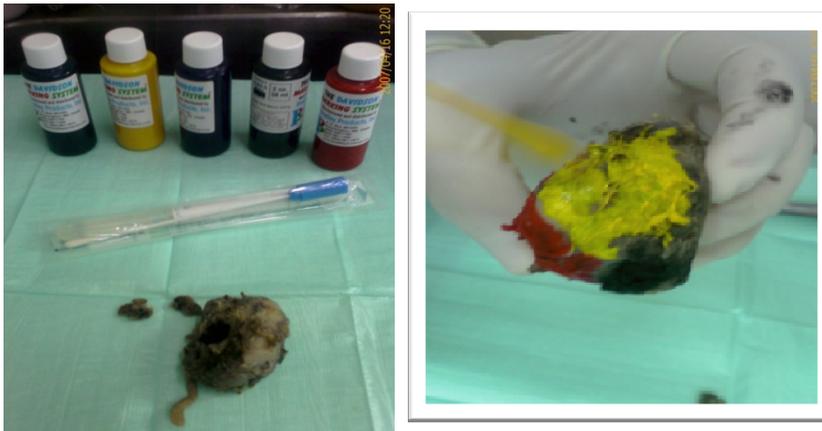


Figura 14

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 podemos observar en la figura la representación gráfica de un proceso de tallado macroscópico de una de las muestras del estudio.

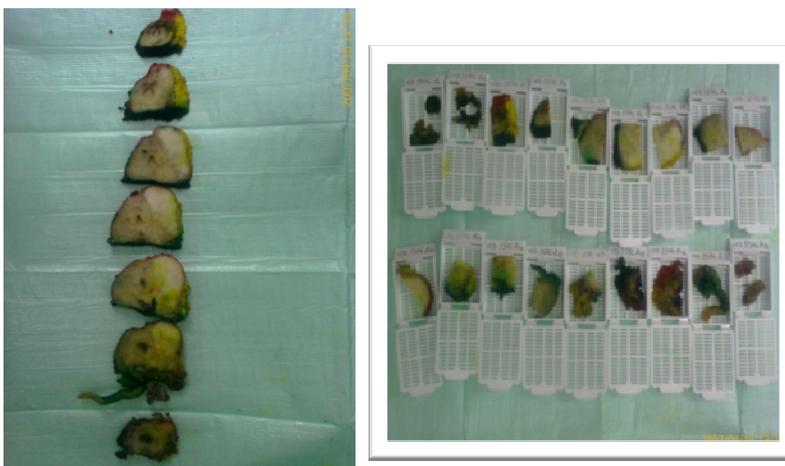


Figura 15: disposición del tallado de la pieza.

A continuación, y de forma similar al apartado de tejido biopsico, 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 patólogo al microscopio para análisis histopatológico y, en caso necesario, solicitud y realización de las técnicas de inmunohistoquímica ya referidas. Tras el análisis histopatológico e inmunohistoquímico, se detallarán los diferentes parámetros analizados e incluidos en el informe de evaluación de la pieza quirúrgica: 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.

2.3. Técnica quirúrgica

Tras la realización de la biopsia, el paciente es citado en el Área de consultas externas de Urología, donde el resultado de la biopsia es valorado en una consulta específica para ver a todos los pacientes sometidos a una biopsia transrectal. Si el resultado es negativo para tumor, se remite de nuevo a su urólogo habitual.

En cambio, si la biopsia arroja un resultado positivo tumor, se le explican al paciente distintas alternativas terapéuticas a su caso en concreto, teniendo en cuenta la edad del paciente, el nivel de PSA, el tacto rectal, el número de cilindros afectados en la biopsia y el Gleason de biopsia.

Si el paciente opta por la intervención quirúrgica, se suelen realizar de forma laparoscópica, siempre y cuando no tengan ninguna contraindicación médica (problemas cardiorrespiratorio, etc) o quirúrgica (cirugías abdominal previas que contraindique la cirugía laparoscópica).

El paciente será incluido en lista de espera quirúrgica y firmará el consentimiento informado correspondiente (una copia para el paciente y otra para la historia clínica).

El paciente ingresará la tarde anterior de la cirugía en planta, donde se revisará la historia clínica, valorando la enfermería las indicaciones previas (glucemias, aerosolterapia) que haya sido indicado desde la consulta de Preanestesia, donde fue valorado para poder ser intervenido. Comprobará que están presentes los consentimientos informados de la cirugía y la anestesia.

El paciente permanecerá en planta, donde guardará ayunas desde la noche anterior.

Cuidados preoperatorios: La profilaxis antibiótica la realizamos con una dosis de una amoxicilina-clavulámico 1 gr y Gentamicina 240 mgrs preoperatoria. La profilaxis antitrombótica la realizamos con una heparina de bajo peso molecular previa a la intervención, que mantenemos durante 30 días. Así mismo ponemos un vendaje compresivo en extremidades inferiores. No realizamos de forma habitual preparación intestinal.

Colocación del paciente: La operación se realiza bajo anestesia general. Se coloca al paciente en decúbito supino, con los brazos paralelos al cuerpo y las piernas entreabiertas y sujetadas con perneras de tal forma que la torre de laparoscopia quede entre ellas. Se sujeta al paciente a la mesa para que no se deslice cuando se coloque en posición de Trendelenburg de 45°. Se coloca una sonda vesical. Se realiza una minilaparotomía periumbilical y se coloca el trocar de Hasson bajo visión directa y se genera un neumoperitoneo con CO₂ a una presión entre 12 y 15 mmHg. Bajo visión directa se introducen otros 3 trocares: uno de 5 mm en la fosa ilíaca izquierda, otro de 5 mm en la línea media entre el ombligo y el pubis, otro trocar de 12 mm en el lado derecho en la línea entre el ombligo y la cresta

ilíaca. El cirujano se coloca en el lado izquierdo del paciente y el ayudante en el lado derecho.

Pasos quirúrgicos: En líneas generales seguimos los pasos descritos en la literatura

1) Disección vesical: Se incide el peritoneo entre la vejiga y el ligamento umbilical en ambos lados con el límite inferior en el deferente. Se va ampliando la incisión hasta el uraco que es preciso seccionar lo más alto posible para no lesionar la vejiga. Se va disecando la cara anterior de la vejiga hasta llegar al pubis.

2) Apertura de fascia endopélvica: Se libera la grasa del espacio de Retzius, hasta descubrir la fascia endopélvica. Entre los dos ligamentos pubo-prostáticos se distingue la vena dorsal superficial que es preciso coagular con pinzas bipolares. En ocasiones hemos utilizado el sistema de sellado de vasos LigaSure™ (Tyco Healthcare). Se incide la fascia endopélvica quedando expuesto claramente el complejo de la vena dorsal y la cara lateral de la próstata.

3) Disección del cuello vesical: Se realiza la incisión entre la vejiga y la próstata guiándonos en la línea donde desaparece la grasa perivesical anterior y con la protusión que realiza el globo de la sonda vesical al traccionar sobre el cuello vesical. Realizamos la coagulación con pinzas bipolares y buscamos el plano avascular de separación entre la próstata y la vejiga. Sección de la mucosa vesical a nivel del cuello, sobre la sonda vesical que se encuentra en su interior. Se tracciona de la sonda vesical, que se deja insinuando en el cuello vesical parcialmente abierto y de esta forma podemos incidir el labio posterior del cuello y disecar la pared posterior del cuello buscando la fascia de Denonvilliers .

4) Disección de vesículas seminales: traccianando de la próstata hacia arriba, y separándonos de la cara posterior de la vejiga, se disecciona cuidadosamente hasta encontrar los deferentes. Se clipan y se seccionan. Por detrás de ellos se localiza siempre la arteria diferencial que es preciso clipar también. Se localizan después las vesículas seminales que se disecan hasta que se puedan movilizar completamente. Desde este momento es importante evitar el uso de electrocoagulación de ningún tipo, para prevenir

las lesiones por termo-ablación de los haces neurovasculares, que ya se encuentran presentes en este momento.

5) Apertura de la fascia de Denonvilliers: Se cogen las vesículas seminales con una pinza de agarre y se tracciona de ellas hacia arriba, lo que permite visualizar claramente la fascia de Denonvilliers. Se incide la fascia con corte frío hasta ver la grasa perirrectal .

6) Disección lateral: Una vez completado la disección las vesículas seminales, se traccían de éstas hacia arriba con una pinza de agarre exponiéndose claramente los pedículos laterales. Según la planificación que hayamos hecho tras conocer la localización del tumor y de la clasificación de riesgo de D´Amico, realizaremos una técnica de disección de bandeletas intrafascial, interfascial o extrafascial. Para las dos primeras usaremos Clips de 5 mm para una disección cuidadosa y sin usar ningún tipo de energía. Para la tercera opción de disección, podemos usar tanto Hem-o-Locks como clips de 10 mm.

7) Ligadura de la vena dorsal Una vez liberada ambos laterales de la próstata, iremos hacia el complejo de la vena dorsal del pene, pudiendo realizar su sección con electrocoagulación, con sutura previa a la sección o con sutura posterior a la sección y con sangrado que no se controla con electrocoagulación, dependiendo de las características del complejo (mayor grosor o menor tamaño) y de las preferencias del cirujano. Si precisa sutura, la realizamos con sutura reabsorbible de 2-0, aguja de 36 y nudos intracorpóreos.

8) Sección apical: Se secciona en primer lugar el complejo de la vena dorsal. Se expone la cara anterior de la uretra y ayudados por la sonda vesical, la cortamos con corte frío. La sección del músculo rectouretral deja libre la próstata, que dejamos temporalmente en la fosa paracólica derecha.

9) Anastomosis uretrovesical: tras comprobar la correcta hemostasia del cuello vesical, de las bandeletas neurovascular, del complejo de la vena dorsal del pene y de la uretra, procedemos a realizar la anastomosis. Realizamos la técnica descrita por Van Velthoven (174): Una sutura de unos 18 cm monofilamento 3-0 (polyglecaprone-25) con agujas de 17 mm tapercut atadas en sus extremos. La sutura tiene dos agujas y una

cadena de nudos en el medio. Comenzamos con un cabo, en la pared posterior de la vejiga, en posición de 4 en punto, de fuera a dentro, continuando dentro de la uretra en el sitio correspondiente de dentro a fuera. El cabo es corrido con dos puntos en la uretra y tres en el cuello de la vejiga; entonces el ayudante del lado derecho aproxima la vejiga a la uretra, llevando la sutura. Después de que la pared posterior uretral esté aproximada al cuello de la vejiga en su totalidad, la dirección de la puntada se cambia para poder pasar la aguja de fuera a dentro de la vejiga. La sutura corre en dirección a las agujas del reloj hasta la posición de las 11 en punto y se pasa al ayudante del lado izquierdo que debe mantener una suave tracción de aproximación. El otro cabo se mueve, en dirección de las agujas del reloj desde las 4 a las 11 en punto. Durante la colocación de las suturas, el ayudante del lado izquierdo debe mover el extremo del Foley de dentro hacia afuera del muñón uretral para evitar suturar la pared posterior de la uretra. Ambos cabos de la sutura se atan uno al otro para completar la anastomosis.

10) Comprobación estanqueidad y finalización de la cirugía: Se introduce un nuevo catéter Foley número 20 y su globo se infla con 20 cc. La vejiga se llena con 250 cc solución salina para comprobar la integridad de la anastomosis. Recuperación del espécimen y finalización de la cirugía. Se coloca un drenaje tipo Jackson-Pratt, a través del puerto de 5 mm izquierdo. Se retira el espécimen después de ampliar, lo que se necesite, la incisión del puerto umbilical. Se cierra con puntos sueltos de poliéster trenzado del 0. La piel se cierra con grapas metálicas

11) Cuidado Postoperatorio: Con objeto de minimizar el vertido de orina en el campo quirúrgico, se restringen al mínimo los fluidos intravenosos durante la cirugía. Todos los pacientes reciben un bolo de 1000 ml de fluido intravenoso en la sala de reanimación postquirúrgica. Una vez en la planta, empiezan con una dieta de líquidos y cuando se restaure el tránsito intestinal continúan con una dieta regular. Se anima a todos los pacientes a deambular en las primeras 24 horas de la llegada a la planta. El drenaje Jackson-Pratt se retira entre el 1º y 2º día (débito menor de 100 cc, de contenido serohemático) y se da el alta a los pacientes en 48 horas con una sonda Foley a bolsa, si no existen contratiempos de interés. La sonda se

retira a las 2 semanas del alta, sin precisar de forma habitual bajo control cistográfico.

2.4 Variables clínico-patológicas

Se ha realizado una revisión de las historias clínicas, de las cuales se han obtenido los siguientes parámetros:

1. Datos clínicos

1.- Edad (años): Edad del paciente en el momento del diagnóstico (variable numérica, continua).

2.- PSA (ng/mL): Determinación de PSA (valorado en ng/ml) se ha recogido en dos tiempos diferentes (variable numérica, continua)

- PSA en el momento de indicar la biopsia
- PSA durante el seguimiento, al menos durante 5 años desde la cirugía

3.- Volumen prostático (en cc). Se define como el tamaño en centímetros cúbicos (c.c.) medida durante la realización de la biopsia de próstata mediante ecografía transrectal (variable numérica, continua)..

4.- Estadio Clínico. Variable cualitativa, definida por el estadio clínico (prequirúrgico) según la TNM, resumiendo la información según el tacto rectal en tumor palpable (cT1c) o no palpable (T2). La asignación de código numérico se ha realizado de la siguiente forma:

0: tumor no palpable.

1: tumor palpable.

2. Datos relativos a la biopsia

1.- Número de cilindros afectados: Es una variable numérica, definida como el número de cilindros afectados de los 12 realizados en la biopsia de próstata.

2.- Localización en la próstata de los cilindros: Es una variable cualitativa, definiendo si afecta a un lóbulo o a dos. La asignación de código numérico se ha realizado de la siguiente forma:

1: Afectación unilateral.

2: Afectación bilateral.

3.- Individualización de los cilindros: cada uno de los cilindros de los 12 que componen la biopsias han sido analizado por separados, obteniéndose de cada uno de los 12 los siguientes datos

3.1 Afectación: Es una variable cualitativa, la afectación tumoral o no del cilindro. La asignación de código numérico se ha realizado de la siguiente forma:

0 - no afecto.

1 - afecto.

3.2 Grado histológico de Gleason del cilindro: Es una variable cualitativa, definida según los criterios de Gleason en el cilindro. La asignación de código numérico se ha realizado de la siguiente forma:

1- Gleason 6

2- Gleason 7 (3+4)

3- Gleason 7 (4+3)

4- Gleason 8 o superior.

Los cilindros fueron individualizados según el esquema ya comentado en:

- a) Apex lateral derecho (APD).
- b) Apex medial derecho (AMD).
- c) Medio lateral derecho (MLD).
- d) Medio medial derecho (MMD).
- e) Proximal lateral derecho (PLD).
- f) Proximal medial derecho (PMD).
- g) Apex lateral izquierdo (ALI).
- h) Apex medial izquierdo (AMI).
- i) Medio lateral izquierdo (MLI).
- j) Medio medial izquierdo (MMI).
- k) Proximal lateral izquierdo (PLI).
- l) Proximal medial izquierdo (PMI).

4 Individualización de la localización de los cilindros desde el punto de vista de la lateralidad: es una variable cualitativa, definida como:

- 1.- Afectación lateral
- 2.- Afectación medial
- 3.- Afectación lateral y medial.

5 Individualización de los cilindros desde el punto de vista de la localización: es una variable cualitativa, definida como:

- 1.- Afectación ápex.
- 2.- Afectación medio.
- 3.- Afectación proximal.
- 4.- Afectación ápex y medial.
- 5.- Afectación ápex y proximal.
- 6.- Afectación medial y proximal.
- 7.- Afectación de ápex, medial y proximal.

6. Cilindro con el Gleason mas alto: de todos los cilindros positivos para neoplasia, elegimos el Gleason de mayor gradación, y configuramos como una variable cualitativa, definida como

- 1.- Gleason 6 (3+3) o Gleason 7 (3+4)
- 2.- Gleason 7 (4+3), Gleason 8 (4+4) o superior.

3. Datos quirúrgicos o del estudio de la pieza

1.- **Técnica de disección de las bandeletas neurovasculares.** Es una variable cualitativa. Durante la realización de la cirugía y según las características del paciente y de la clasificación de riesgo de D'Amico, se elegirá. La asignación de código numérico se ha realizado de la siguiente forma:

- 1: disección extrafascial.
- 2: disección interfascial.
- 3: disección intrafascial.

2.- **Estadio patológico del tumor:** Es una variable cualitativa, definida según la TNM, tras el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica. La asignación de código numérico se ha realizado de la siguiente forma:

- 0: pT2a.
- 1: pT2b
- 2: pT2c

3: pT3a

4: pT3b

5. pT4

3.- **Grado histológico de Gleason de la pieza quirúrgica:** Es una variable cualitativa, definida según los criterios de Gleason en la pieza quirúrgica. La asignación de código numérico se ha realizado de la siguiente forma:

1: Gleason 6

2: Gleason 7 (3+4)

3: Gleason 7 (4+3)

4: Gleason 8 o superior.

4.- **Márgenes quirúrgicos:** es una variable cualitativa. Se define el margen quirúrgico positivo en la pieza de prostatectomía radical como la extensión del tumor hasta la superficie externa de la pieza reseca, que se manifiesta en examen microscópico por el contacto de las células tumorales con la superficie de la glándula pintada por el anatomopatólogo con tinta china. La asignación de código numérico se ha realizado de la siguiente forma:

0 Margen negativo.

1 Margen positivo.

5.- **Localización de los márgenes:** es una variable nominal, se define la localización en la próstata de los márgenes que resulten afectados.

6.- **Multifocalidad de los márgenes:** es una variable cualitativa dicotómica, definida por la presencia de un único margen o de múltiples (>2).

0 Unifocal.

1 Multifocal.

4. Datos del seguimiento

1.- Recidiva Bioquímica: es una variable cualitativa, definida cuando el PSA tras la cirugía asciende por encima de 0.40 ng/mL, siendo éste valor el consensuado por los expertos a partir del cuando existe la evidencia de la recidiva del tumor , pero que no se puede confirmar por

métodos de imágenes ni histológicos. La asignación de código numérico se ha realizado de la siguiente forma:

0 No progresión bioquímica.

1 Progresión bioquímica.

2.- Disfunción eréctil: Es una variable cualitativa, definida como la incapacidad de alcanzar y/o mantener la erección para tener una relación sexual satisfactoria, tras la realización de la intervención quirúrgica. Previamente los pacientes no presentaba dificultad para tener relaciones sexuales satisfactorias. La asignación de código numérico se ha realizado de la siguiente forma:

1: Anerección (disfunción eréctil severa/imposibilidad erección)

2: Relaciones sexuales sin fármacos orales.

3: Relaciones sexuales con fármacos orales.

4: Relaciones sexuales con prostaglandinas intracavernosas.

3.- Incontinencia de orina: Es una variable cualitativa, definida como las pérdidas de orina que presenta el paciente en menor o mayor medida tras la retirada de sonda vesical y que le obliga a usar algún tipo de absorbente, medido en número de absorbentes al menos 12 meses tras la intervención quirúrgica. La asignación de código numérico se ha realizado de la siguiente forma:

1: Continencia total: sin absorbentes o 1 absorbentes al día. (continencia social).

2: Incontinencia moderada: 2-3 absorbentes al día.

3: Incontinencia severa: > 4 absorbentes al día.

5. Otros datos.

1.- Clasificación de riesgo de D'Amico: Es una variable cualitativa, definida según la clasificación de D'Amico. La asignación de código numérico se ha realizado de la siguiente forma:

0: bajo riesgo.

1: riesgo intermedio.

2: alto riesgo.



5. RESULTADOS

A. DESCRIPCIÓN DE DATOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS.

A.1 DESCRIPCIÓN DE LOS DATOS CLÍNICOS

Edad: La media de edad de los pacientes ha sido 62.46 años, el más joven de 48 años y el mayor de 75 años (tabla 4).

PSA: La media del PSA fue de 9.20 ng/mL, con el menor valor en torno a 3 ng/mL, y con un valor extremo de 82 ng/mL (tabla 4).

Para una mejor comprensión de los grupos de PSA, lo hemos agrupados según la clasificación de riesgo de D´Amico, quedando de la siguiente forma (tabla 3):

Tabla 3

PSA	Nº de casos	%
< 10	117	70,1
10 - 20	44	26,3
20 - 30	5	3,0
>30	1	0,6
Total	167	100

Solamente se ha indicado cirugía a 6 pacientes con PSA por encima de 20 ng/mL. La opción de la cirugía la suele elegir el paciente, tras exponerle todas las opciones terapéuticas. En estos casos de PSA > 20 ng/mL fueron casos de pacientes muy jóvenes (edad < 50 años) o con volúmenes de próstata muy elevados que nos hacían suponer que ese PSA elevado también andaba en consonancia al adenoma de la hiperplasia benigna de próstata.

Volumen Prostático: La media del volumen fue de 47.13 cc, con la próstata más pequeña de 12 c.c y la de mayor tamaño de 335 c.c. (tabla 4).

Numero de cilindros afectados: La media del PSA entre 3 y 4 cilindros (desviación estandar de 2.44), con casos donde solo se afectó uno de ellos y otros donde estaban afectados los 12 cilindros de la biopsia (tabla 3).

Características de los pacientes (Tabla 4)

Número de pacientes	167
Edad media (años)	62,46 (\pm 5,9)
PSA (ng/mL)	9,18 (\pm 7,67)
Volumen prostático (c.c.)	47,13 (\pm 34,12)
Numero de cilindros	3,4 (\pm 2,44)

A.2 DESCRIPCION DE LOS DATOS RELATIVOS A LA BIOPSIA

Afectación de cilindros afectados (uni/bilateral) (tabla 5:

Tabla 5

	Nº de casos	%
Unilateral	104	62.30%
Bilateral	63	37.70%
Total	167	100

Afectación de cilindros, según la topografía latero-medial:

Tabla 6

	Nº de casos	%
Solo lateral	40	24%
Solo medial	19	11,40%
Lateral y medial	108	64,70

Total	167	100
-------	-----	-----

Si no hubiésemos incluido los cilindros laterales, no hubiésemos diagnosticado un 24% de los pacientes, ya que existen 40 casos de los 167 que solo afectaban a zonas más laterales, y no se encontraban en las mediales.

Localización de los cilindros afectados, según topografía cráneo-caudal:

Tabla 7

	Nº de casos	%
Ápex	18	10,8%
Medial	11	6,6%
Proximal	21	12,6%
Ápex y medial	30	18%
Ápex y proximal	9	5,4%
Medial y proximal	14	8,4%
Ápex, medial y proximal	64	38,3%
Total	167	100

Distribución de la afectación de los cilindros de las biopsias de próstata:

- Cilindros de localización en ALD: fueron positivos el 31,10%.
- Resultado de Gleason en cilindros de ALD: el 69,20% de los cilindros positivos fueron Gleason 6, el 23,10% fueron Gleason 7 (3+4), el 3,8% fueron Gleason 7 (4+3) y el restante 3,8% Gleason 8.
- Cilindros de localización en AMD: fueron positivos el 29,30%
- Resultado de Gleason en cilindros de AMD: el 73,5% de los cilindros positivos fueron Gleason 6, el 22,40 % fueron Gleason 7 (3+4), el 2 % fueron Gleason 7 (4+3) y el restante 2% Gleason 8:

- Cilindros de localización en MLD: fueron positivos el 29,30%
- Resultado de Gleason en cilindros de MLD: el 78,90 % de los cilindros positivos fueron Gleason 6, el 14% fueron Gleason 7 (3+4), el 3,5% fueron Gleason 7 (4+3) y el restante 3,5% Gleason 8.
- Cilindros de localización en MMD: fueron positivos el 23,4%
- Resultado de Gleason en cilindros de MMD: el 69,2 % de los cilindros positivos fueron Gleason 6, el 20,5% fueron Gleason 7 (3+4), el 2,6% fueron Gleason 7 (4+3) y el restante 7,7% Gleason 8.
- Cilindros de localización en PLD: fueron positivos el 23,4%
- Resultado de Gleason en cilindros de PLD: el 70 % de los cilindros positivos fueron Gleason 6, el 14% fueron Gleason 7 (3+4), el 6% fueron Gleason 7 (4+3) y el restante 10% Gleason 8.
- Cilindros de localización en PMD: fueron positivos el 28,80%
- Resultado de Gleason en cilindros de PMD: el 72,34 % de los cilindros positivos fueron Gleason 6, el 19,10 % fueron Gleason 7 (3+4), el 6,4% fueron Gleason 7 (4+3) y el restante 2,1% Gleason 8.
- Cilindros de localización en ALI: fueron positivos el 35.30 %
- Resultado de Gleason en cilindros de ALI: el 71,20 % de los cilindros positivos fueron Gleason 6, el 16,90 % fueron Gleason 7 (3+4), el 5,1% fueron Gleason 7 (4+3) y el restante 6,8% Gleason 8.
- Cilindros de localización en AMI: fueron positivos el 35.30 %
- Resultado de Gleason en cilindros de AMI: el 68,6% de los cilindros positivos fueron Gleason 6, el 21,6 % fueron Gleason 7 (3+4), el 3,9% fueron Gleason 7 (4+3) y el restante 5,9% Gleason 8.
- Cilindros de localización en MLI: fueron positivos el 36,8 %
- Resultado de Gleason en cilindros de MLI: el 72,9% de los cilindros positivos fueron Gleason 6, el 11,9 % fueron Gleason 7 (3+4), el 8,5% fueron Gleason 7 (4+3) y el restante 6,7 % Gleason 8 o superior.
- Cilindros de localización en MMI: fueron positivos el 35,3 %

- Resultado de Gleason en cilindros de MMI: el 66,1% de los cilindros positivos fueron Gleason 6, el 15,3 % fueron Gleason 7 (3+4), el 10,2% fueron Gleason 7 (4+3) y el restante 8,5 % Gleason 8 o superior.
- Cilindros de localización en PLI: fueron positivos el 35,3 %
- Resultado de Gleason en cilindros de PLI: el 75% de los cilindros positivos fueron Gleason 6, el 17,3 % fueron Gleason 7 (3+4), el 1,9% fueron Gleason 7 (4+3) y el restante 5,7 % Gleason 8 o superior.
- Cilindros de localización en PMI: fueron positivos el 35,3 %
- Resultado de Gleason en cilindros de PMI: el 65% de los cilindros positivos fueron Gleason 6, el 17,5 % fueron Gleason 7 (3+4), el 7,5% fueron Gleason 7 (4+3) y el restante 5,7 % Gleason 8 o superior.

Tabla 8

LOCALIZACION	% BIOPSIAS POSITIVAS	GLEASON 6	GLEASON 7 (3+4)	GLEASON 7 (4+3)	GLEASON 8
ALD	31,1	69,2	23,1	3,8	3,8
AMI	29,3	73,5	22,4	2	2
MLD	34,1	78,9	14	3,5	3,5
MMD	23,4	69,2	20,5	2,6	7,7
PLD	29,9	70	14	6	10
PMD	28,8	70,2	19,1	6,4	2,1
ALI	36,2	71,2	16,9	5,1	6,8
AMI	31,1	68,6	21,6	3,9	5,9
MLI	35,9	72,9	11,9	8,5	6,7
MMI	35,3	66,1	15,3	10,2	8,5
PLI	31,9	75	17,3	1,9	5,7
PMI	24,5	65	17,5	7,5	9

A.3 DESCRIPCION DE LOS DATOS QUIRURGICOS ó ESTUDIO DE LA PIEZA

Técnicas de disección de bandeletas: durante la cirugía se realizaron las distintas opciones de disección de bandeletas, según los parámetros ya descritos de riesgo de DÁmico, siendo técnica extrafascial del 32,3%, interfascial del 61,7% e intrafascial del 6%.

Tabla 9

	Nº de casos	%
Extrafascial	54	32,30%
Interfascial	103	61,70%
Intrafascial	10	6%
	167	100

Resultado anatomopatológico de la pieza quirúrgica:

Tabla 10

	Frecuencia	Porcentaje
pT0	6	3,6%
pT2aG2	19	11,4%
pT2aG3	2	1,2%
pT2bG2	7	4,2%
pT2bG3	6	3,6%
pT2cG2	53	31,7%
pT2cG3	43	25,7%
pT3aG2	6	3,6%
pT3aG3	17	10,2%
pT3bG2	1	0,6%
pT3bG3	6	3,6%
pT4G3	1	0,6%

Estadio tumoral (T) tras la cirugía: tras la intervención quirúrgica, el estadio tumoral (T) de la muestra se distribuye de la siguiente forma: el 81.5% corresponde a tumores localizados en la glándula y solo el 18.5% son tumores localmente avanzados.

Tabla 11

	Frecuencia	Porcentaje
pT2a	25	15,0%
pT2b	11	6,0%
pT2c	101	60,5%
pT3a	22	13,2%
pT3b	7	4,2%
pT4	1	0,6%
Total	167	100

Gleason de la pieza quirúrgica tras la cirugía: tras la intervención quirúrgica, el Gleason de la pieza quirúrgica informa de un 51% de Gleason 6, 27% de Gleason 7 (3+4), 13.8 % Gleason 7 (4+3) y un solo un 4.8 % de Gleason 8.

Tabla 12

GLEASON	Frecuencia	Porcentaje
<= 6	85	50,9%
7 (3+4)	45	26,9%
7(4+3)	23	13,8%
>= 8	8	4,8%
Total	161	96,4%
pT 0	6	3,6%

Total	167	100,0
-------	-----	-------

A.4 DESCRIPCION DATOS DEL SEGUIMIENTO

Progresión Bioquímica: No hubo progresión bioquímica en el 86,80% de los pacientes intervenidos, con un mínimo de seguimiento de 5 años, apreciándose una progresión bioquímica en el 13,20% de los casos.

Tabla 13

	Frecuencia	Porcentaje
No Progresión bioquímica	145	86,8%
Progresion bioquimica	22	13,2%
Total	167	100

2. EVALUACIÓN DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS

Presencia de márgenes positivos: se han obtenidos unos márgenes negativos en un 68.3 %, siendo positivos el 31.7% restante:

Tabla 14

	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	114	68,3
Positivo	53	31,7
Total	167	100,0

Localización de los márgenes positivos: la mayoría de los márgenes positivos se han obtenido en el ápex de la próstata, siendo el 75,47% del total de márgenes.

Tabla 15

	Frecuencia	Porcentaje
Apex	40	75,47
Lateral izquierdo	3	0,6
Lateral derecho	1	0,2
Lateral bilateral	1	0,2
Cuello vesical	1	0,2
Multifocal	7	13,20
Total	53	100,0

Multifocalidad de los márgenes positivos: la mayoría de los márgenes positivos se han obtenido en un único foco (86,80), siendo multifocales solamente el 13,20% del total.

Tabla 16

	Frecuencia	Porcentaje
Unifocal	46	86,80
Multifocal	7	13,20
Total	53	31,7

Para comparar los MQP con la serie de 40 pacientes con PRL previas, cuyas biopsia de próstata no se individualizaron, dado que todos ellos correspondían a pT2, se ha realizado un subanálisis con el subgrupo de 137 pacientes pT2 de los sometidos a PRL cuyas biopsias de individualizaron.

Tabla 17

PRL con cilindros individualizados			ESTADIO PATOLOGICO			
			pT2a	pT2b	pT2c	pT3a
MARGENES	Negativo	Recuento	24	9	66	10
		% dentro MARGENES	21,1%	7,9%	57,9%	8,8%
		% dentro de ESTADIO PATOLOGICO	96,0%	90,0%	65,3%	45,5%
		% del total	14,5%	5,4%	39,8%	6,0%
	Positivo	Recuento	1	1	35	12
		% dentro de MARGENES	1,9%	1,9%	67,3%	23,1%
		% dentro de ESTADIO PATOLOGICO	4,0%	10,0%	34,7%	54,5%
		% del total	0,6%	0,6%	21,1%	7,2%
Total		Recuento	25	10	101	22
		% dentro de MARGENES	15,1%	6,0%	60,8%	13,3%
		% dentro de ESTADIO PATOLOGICO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	15,1%	6,0%	60,8%	13,3%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	19,042 ^a	5	,002
Razón de verosimilitud	22,461	5	,000
Asociación lineal por lineal	14,160	1	,000
N de casos válidos	166		



Los resultados son estadísticamente significativos cuando analizamos el subgrupo de márgenes positivos y pieza quirúrgica en pT2.

Tabla 18

	PRL sin individualizar cilindros (pT2)	PRL individualizando cilindros (pT2)
N	41	136
Nº MQP	15	37
% MQP	36,6%	22,3%

PROGRESION BIOQUIMICA y MARGENES POSITIVOS

Tabla 19

PROGRESIÓN BQ		MARGENES		
		Negativo	Positivo	TOTAL
No Progresión bioquímica	Recuento	100	45	145
	% dentro de PROGRESION BQ	69,0%	31,0%	100,0 %
	% dentro de MARGENES	87,0%	86,5%	86,8%
	% del total	59,9%	26,9%	86,8%
Progresión bioquímica	Recuento	15	7	22
	% dentro de PROGRESION BQ	68,2%	31,8%	100,0 %
	% dentro de MARGENES	13,0%	13,5%	13,2%

	% del total	9,0%	4,2%	13,2%
Total	Recuento	115	52	167
	% dentro de PROGRESION BQ	68,9%	31,1%	100,0 %
	% dentro de MARGENES	100,0%	100,0%	100,0 %
	% del total	68,9%	31,1%	100,0 %

No se consigue significación estadística en el análisis de progresión bioquímica y MQP, observándose que existe el mismo porcentaje de recidiva bioquímica en los MQ positivos que en los negativos, por lo que la presencia e MQP no es un factor pronóstico de recidiva bioquímica en nuestra serie.

MARGENES QUIRURGICOS y PRESERVACION DE LA ERECCION

Estudiamos la relación entre la presencia de márgenes positivos y la preservación de la función eréctil, viendo los distintos grados de erección

Tabla 20

Potentes		MARGENES		Total
		Negativo	Positivo	
Impotentes	Recuento	60	25	85
	% dentro de Potentes	70,6%	29,4%	100,0%
	% dentro de MARGENES	52,2%	48,1%	50,9%
	% del total	35,9%	15,0%	50,9%
Potentes sin	Recuento	19	4	23

pastillas	% dentro de Potentes	82,6%	17,4%	100,0%
	% dentro de MARGENES	16,5%	7,7%	13,8%
	% del total	11,4%	2,4%	13,8%
Potentes con IPD5	Recuento	15	10	25
	% dentro de Potentes	60,0%	40,0%	100,0%
	% dentro de MARGENES	13,0%	19,2%	15,0%
	% del total	9,0%	6,0%	15,0%
Potentes con PGE1	Recuento	21	13	34
	% dentro de Potentes	61,8%	38,2%	100,0%
	% dentro de MARGENES	18,3%	25,0%	20,4%
	% del total	12,6%	7,8%	20,4%
Total	Recuento	115	52	167
	% dentro de Potentes	68,9%	31,1%	100,0%
	% dentro de MARGENES	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	68,9%	31,1%	100,0%

Entre los datos que podemos extraer, aunque ninguno alcanzó la significación estadística, vemos que 49.10% de los pacientes pudieron tener relaciones sexuales tras la PRL, ya fuese de forma espontánea o con la ayuda de fármacos orales, con datos dispares en cuanto a la presencia de mayor o menor número de MQP según el mantenimiento de la erección tras la cirugía. Por ejemplo, los paciente con anerección tenían unos MPQ

del 29,4%, los potentes sin necesidad de medicación un 17,4%, los que precisaban iPD5 un 40% y los que utilizan PG1E 38.%.

3. EVALUACIÓN DE PARÁMETROS FUNCIONALES

Disfunción eréctil: tras la prostatectomía radical laparoscópica, el 50,9 % de los pacientes presentaron una disfunción eréctil severa y una imposibilidad para tener relaciones sexuales satisfactorias. El 49,10% restantes consiguieron, de una forma u otra, una erección lo suficiente para tener relaciones sexuales, ya fuesen sin necesidad de fármacos y de forma espontánea (13,8%), con fármacos orales (15%) o con inyecciones intracavernosas con PGE1 (20,4)

Tabla 21

	Frecuencia	Porcentaje
Impotentes	85	50,9
Potentes sin pastillas	23	13,8
Potentes con IPD5	25	15,0
Potentes con PGE1	34	20,4
Total	167	100,0

Continencia de orina: el 71,30% de los pacientes consiguen estar socialmente secos tras la intervención quirúrgica. Presentan una incontinencia moderada el 16,80% y mantienen una incontinencia severa el 12% de los mismos.

Tabla 22

	Frecuencia	Porcentaje
Continente total/Incontinencia leve (Socialmente seco)	119	71,3
Incontinencia moderada	28	16,8
Incontinencia severa	20	12,0
Total	167	100,0



5. DISCUSIÓN

La prostactectomía radical laparoscópica es uno de los tratamientos con intención curativa que se les ofrece a los pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata.

Una vez realizado el diagnostico de adenocarcinoma localizado de próstata, clasificaremos al paciente en uno de los grupos de riesgo según D´Amico, utilizando el PSA, el tacto rectal y el Gleason: bajo riesgo, riesgo intermedio o alto riesgo.

Tras catalogar al paciente, según la edad y la comorbilidad se le ofrecerán las distintas alternativas de tratamiento: cirugía, radioterapia externa, la braquiterapia y/o la vigilancia activa. Cuando existan dos opciones igual de válidas, será el paciente el que elija el tratamiento que más le atraiga, en función de las experiencias en su entorno y la información recibida.

La prostatectomía radical, en sus diferentes modalidades técnicas, se ha mostrado como un tratamiento eficaz para los pacientes con enfermedad localizada, reduciendo el riesgo de muerte (175, 176). Como tratamiento radical y curativo para el cáncer de próstata, dio inicio a comienzos de siglo XX, pero fue en 1982 cuando las modificaciones técnicas utilizadas por Walsh, consiguieron minimizar las tradicionales secuelas de la misma, alcanzando una importante expansión tanto en USA como en Europa.

Este hecho, unido al desarrollo de programas de diagnóstico precoz que consiguen no solo un incremento notable en la incidencia del CaP, si no también patrones de diagnóstico clínico que hacen invertir la situación anterior, inclinándola favorablemente hacia pacientes con tumores localizados (98.3%) frente a aquellos con tumores diseminados (1.8%).

Hacia fines de la década de los 70´s y comienzos de los 80´s, se realizaron estudios anatómicos detallados en cadáveres de fetos y adultos, que permitieron conocer mejor la anatomía periprostática, en especial la del complejo venoso dorsal, el haz neurovascular y del esfínter uretral estriado (177)

En un esfuerzo por disminuir la morbilidad de la prostatectomía abierta, Schuessler et al. describieron en 1977 un tratamiento quirúrgico mínimamente invasivo del CaP, realizando la primera prostatectomía radical laparoscópica (PRL). Sobre la base de una serie de 9 pacientes, hallaron que tanto el tiempo de la operación (de 8 a 11 horas) como el tiempo de internamiento (de 1 a 22 días, 7.3 días en promedio) de la PRL eran prolongados. Si bien se logró una tasa de curación similar, los autores concluyeron que no existían ventajas importantes sobre la cirugía abierta, y por lo tanto, esta cirugía no se aceptó en forma generalizada en la Urología.

Hacia finales del siglo XX, los avances en instrumentación quirúrgica específica, óptica, equipos de video digital y tecnología robótica y computarizada, abrieron nuevas posibilidades para PRL mínimamente invasiva. Estos avances determinaron que los urólogos retomaran la PRL, en especial en 2 centros en Francia donde informaron sus técnicas y los primeros resultados en 2000 (Guillonneau y Vallancien) (178), publicando su primera serie de 40 prostatectomías radicales laparoscópicas transperitoneales, realizadas durante un periodo de un año y únicamente por dos cirujanos. Se empiezan a obtener resultados más competitivos frente a cirugía abierta (menor tiempo de sondaje postoperatorio y necesidades de transfusión) aunque con mayor tiempo quirúrgico (media de 270 minutos). Estos resultados son mejorados por los mismos autores al comunicar, al año, una serie de 260 prostatectomías radicales laparoscópicas, disminuyendo al mínimo la necesidad de transfusiones, mostrando un tiempo medio operatorio de 180 minutos en los últimos 120 casos y con una importante mejora en la estancia y en el tiempo de sondaje postoperatorio. Desde este momento, la técnica es considerada como factible, reproducible y enseñable; y desde entonces, la prostatectomía radical laparoscópica se extiende por toda Europa, mostrándose como una alternativa a la cirugía abierta (178).

En la realización de la prostatectomía radical laparoscópica buscamos los mismo objetivos que la cirugía abierta: los objetivos oncológicos y los funcionales, siendo los primeros importantes para asegurar la superación de la enfermedad al paciente, pero también son importantes los objetivos

funcionales, ya que van a repercutir en la calidad de vida del paciente, que tendrá, generalmente, muchos años de vida por delante ya que, incluso fracasando el objetivo oncológico, la evolución de la enfermedad y su historia natural puede ser muy lenta.

La curva de aprendizaje es compleja, viene determinada por la pérdida de la visión tridimensional, la disminución de la libertad de movimientos, la menor sensación táctil y la mayor dependencia del ayudante. No existe una definición consensuada de qué entender por curva de aprendizaje ya que los diferentes estudios existentes en la literatura definen ésta en función de parámetros variables y puede abarcar desde el período en conseguir realizar y desarrollar la técnica hasta su realización e implantación con resultados oncológicos y funcionales competitivos frente a cirugía abierta con menor índice de complicaciones asociadas (179).

Empezamos a realizar la prostatectomía radical laparoscópica en 2004, en pacientes seleccionados (pT2) tras ser diagnosticados la mayoría de los pacientes mediante biopsias de próstata por elevación de cifras de PSA, realizándose biopsia por sextantes extendidas, y diferenciando la localización de los cilindros únicamente por lóbulos, en muestras derechas e izquierdas. Desde el año 2007 empezamos a realizar de forma sistemática la recogida de cilindros de forma individualizada, diferenciando los cilindros laterales de los mediales, los de ápex de la zona medial o de la zona proximal, buscando que dicha información nos aportará datos para mejorar nuestros resultados oncológicos y funcionales. En este estudio hemos podido comparar los resultados oncológicos (presencia/ausencia de márgenes positivos) en los pacientes con la biopsia por sextantes extendidas convencional con los pacientes con la biopsia por sextantes extendidas y cilindros individualizados. No se han encontrado en la bibliografía trabajos que nos indiquen su metodología de recogida de cilindros de forma individualizadas ni comparando los dos tipos de recogidas de los mismos, si bien, el principal parámetro para evaluar los resultados oncológicos en la PRL ha sido el porcentaje de márgenes quirúrgicos positivos como criterio de radicalidad oncológica. Los datos de márgenes

han sido variables en las diferentes series pero han ido mejorando al consolidarse la curva de aprendizaje de los diferentes grupos

Los principales parámetros para evaluar los resultados oncológicos en la PRL han sido el porcentaje de márgenes quirúrgicos positivos como criterio de radicalidad oncológica. Los datos de márgenes han sido variables en las diferentes series pero han ido mejorando al consolidarse la curva de aprendizaje de los diferentes grupos.

Los datos analizados de nuestra serie de 167 PRL muestran una progresión BQ del 13,2% para un seguimiento medio de 75 meses (60-96), con una tasa de márgenes quirúrgicos globales del 31,1 %, siendo éstos de entre un 1,2% en pT2a-pT2b, 21% en pT2c, y de un 28,6% en pT3.

Un estudio epidemiológico español recogió los datos de nuevos casos de cáncer de próstata durante el año 2010. La edad media de los pacientes de nuevo diagnóstico fue de 69 +/- 8,15 años; 14,6% eran menores de 60 años, el 41,3% tenía entre 60 y 70 años, el 20,3% tenía entre 70 y 75 y el 23,1% tenían edades por encima de 75. En nuestra serie la edad media de los pacientes fue de 62,46 +/- 5,9 años, con un 68,7% de pacientes menores de 65 años y un 31,3% mayores de 65 años; lo que representa una cohorte similar a la publicada. (2)

El 70% los pacientes de nuestra cohorte presentó un PSA al diagnóstico inferior o igual a 10 ng/ml, un 26,3% un rango entre 10 y 20 ng/ml y un 3,6% un PSA > 20 ng/ml; estos datos son concordantes con otros publicados en la literatura (180). Un 78% de nuestra cohorte presentó un estadio clínico T1c y un 22% tumor palpable (estadio T2-T3); datos concordantes con otras series publicadas, que arrojan cifras de pacientes diagnosticados con tumores T1c e intervenidos de prostatectomía radical de entre un 56 y 80% (181; 182).

Un 52,8% de pacientes se diagnosticaron en la biopsia con score Gleason 6, un 28% Gleason 7 (3+4), un 14 % con Gleason 7 (4+3) y un 5

% con score > 8; datos similares son también registrados en otras publicaciones (183). El score Gleason de la pieza quirúrgica muestra resultados diferentes al de la biopsia, disminuyendo el porcentaje de tumores score Gleason < 6 (50,9%), a expensas de un mayor porcentaje de score 7 (26,9% en 3+4 y 13,8% en 4+3) y de score > 8 (4,8%).

Un 31,1% de los pacientes estudiados muestra márgenes positivos, siendo la localización más frecuente el ápex (75,5%), y existiendo multifocalidad de los mismos en un 13,20%.

En 2012, Tewari y cols. han publicado un metaanálisis comparando los resultados perioperatorios y oncológicos de la prostatectomía radical retropúbica, laparoscópica y robótica (184). Debido a la falta de estudios randomizados entre las diferentes técnicas quirúrgicas para el tratamiento del cáncer de próstata organoconfinado, puede existir cierta heterogeneidad en los grupos de inclusión que debe ser tenida en cuenta a lo hora de establecer conclusiones fehacientes. No obstante, la gran fortaleza del mismo es su tamaño muestral, incluyendo 286.876 procedimientos, distribuidos de la siguiente manera: 167.184 prostatectomías retropúbicas, 57.303 prostatectomías laparoscópicas y 62.389 prostatectomías robóticas. La tasa de márgenes globales fue del 24,2% en cirugía abierta y del 20,4% en cirugía laparoscópica. Al estratificar por estadio patológico, el porcentaje de márgenes en pT2 fue del 16,6% en prostatectomía retropúbica y del 13% en PRL. No existieron diferencias en pT3 con un porcentaje en torno al 40% en ambos grupos. Las pérdidas sanguíneas y la necesidad de transfusión fue superior en los procedimientos de cirugía abierta. La estancia media fue inferior en la PRL, con 2,1 días en los estudios americanos y 6,3 días en los europeos, frente a 3,1 y 9,9 días en la cirugía retropúbica. Las lesiones vasculares, vesicales e intestinales (a excepción de las rectales) fueron infrecuentes en ambos abordajes (menores al 1%). En cambio, las lesiones ureterales fueron superiores en la prostatectomía retropúbica, 1,5% versus 0,2% en la PRL. Las tasa de ileo, embolismo pulmonar, infarto agudo de miocardio, estenosis de la anastomosis y sepsis no mostraron diferencias entre ambos grupos; pero, el porcentaje de trombosis venosa

fue más alto en cirugía retropúbica con un 1% versus 0,5% en la PRL. Del mismo modo, la tasa de neumonía fue más baja en PRL, con un 0,1% versus 0,5% en prostatectomía abierta. La fuga anastomótica y las infecciones relacionadas con la herida quirúrgica fueron más frecuentes en el abordaje abierto. Finalmente, la tasa de mortalidad fue baja en ambos grupos, en torno al 0,1% en cirugía abierta y 0,04% en PRL.

De entre las diferentes opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento del cáncer de próstata localizado, aproximadamente un 40%-50% optarán por cirugía radical. Una de sus ventajas es la posibilidad de la extirpación radical de la glándula prostática, permitiendo un análisis patológico detallado de la pieza quirúrgica. La aparición de niveles detectables de PSA tras la cirugía se conoce como progresión bioquímica, cuya historia natural puede ser variable; pero, se conoce que, aproximadamente 2/3 de estos pacientes con recurrencia bioquímica desarrollan enfermedad metastásica sin tratamiento (185). Uno de los estudios más completos acerca de la historia natural de la progresión bioquímica fue establecido en 2005 (186). En esta serie de casi 2000 pacientes sometidos a prostatectomía radical, la progresión bioquímica ocurrió en el 15%, con una media hasta su aparición de 3,5 años. La media de progresión bioquímica a progresión clínica fue de 8 años, con una mortalidad cáncer específica datada en el 17% de los pacientes que padecieron previamente progresión bioquímica.

La definición más ampliamente aceptada de progresión bioquímica tras prostatectomía radical es la proporcionada por la AUA. Según este criterio, se define progresión o recurrencia BQ como un nivel de PSA sérico mayor o igual a 0,2 ng/ml, el cual es confirmado en una segunda determinación. En nuestra serie, éste ha sido el criterio establecido para definir el evento progresión BQ. La utilización de determinadas herramientas de laboratorios ultrasensibles puede permitirnos detectar niveles de PSA progresivamente elevados pero por debajo del criterio AUA. La utilización de estos niveles de PSA ultrasensibles por debajo de 0,2 ng/ml como criterio de progresión BQ es controvertido, puesto que existen

dudas acerca del verdadero valor (tejido prostático residual vs recidiva) de estos niveles detectables e inferiores a 0,2 ng/ml con respecto a los indetectables ($< 0,04$ ng/ml). Así, existen autores que abogan por mantener como definición de progresión BQ el valor de 0,2 ng/ml puesto que las curvas de Sv libre de progresión BQ entre niveles de PSA ultrasensible e indetectables son idénticas (95% y 94%), mientras que otros autores difieren de considerar progresión el punto de corte 0,4 ng/ml (37%) (187).

Definimos margen quirúrgico como la presencia de cáncer en el borde de resección quirúrgica tintado. Éste puede ser consecuencia de la incisión intraprostática o "capsular" durante la intervención quirúrgica en tumores órganoconfinados (iatrogénico) o de la extensión extraprostática (EEP) de la enfermedad (no iatrogénico). Así, la definición incluye tanto la "falta de extirpación" de EEP como la incisión intraprostática de un tumor, órganoconfinado. Así pues un margen positivo no es evidencia de extensión extraprostática. Consideraremos un margen positivo si las células tumorales están en contacto con la tinta en la superficie de la muestra y negativo si las células tumorales no se aproximan al borde quirúrgico ó aún estando cerca de la superficie tintada del margen, no llegan a contactar con la tinta. El concepto de considerar un margen quirúrgico negativo si el cáncer no llega a la superficie de la pieza de prostatectomía, a pesar de distancias microscópicas < 0.1 mm, ha sido apoyado por estudios que han documentado una ausencia de correlación entre distancia del margen y cualquier progresión de la enfermedad postoperatoria, recurrencia de la enfermedad o cáncer residual (188, 189, 190).

Las localizaciones específicas de los márgenes positivos deben ser recogidas y especificar si es EEP o incisión intraprostática en cada sitio de la positividad. En el caso de un margen apical positivo, se recomienda que una incisión intraprostática se considere su causa tan sólo cuando se observen glándulas benignas junto con las del tumor llegando a la superficie tintada y siempre y cuando se tomaran las muestras utilizando el método de cono. En el caso de tumor que se extienda hasta el margen tintado en el ápex, en ausencia de glándulas benignas seccionadas, no existe consenso. La mayoría de expertos consideran que el margen se dé como positivo, pero

con la observación de que no se puede determinar si es debido a EEP o incisión intraprostática. En los tejidos que tienen artefactos por aplastamiento, sobre todo en ápex, puede que no se pueda asignar un estado del margen quirúrgico (103).

Respecto al valor pronóstico adverso de los márgenes quirúrgicos y su valor predictivo en los modelos de riesgo de progresión bioquímica, existen datos a favor (191) y en contra (192).

En nuestra serie de 167 casos el tener un margen quirúrgico no fue un factor de pronóstico para desarrollar una recidiva bioquímica en los siguientes 5 años, con un 13% de pacientes con recidiva bioquímica con margen negativo y un 13,5% de recidivas con margen positivo.

Esta diferencia pronóstica de los márgenes unifocales vs multifocales es también observada en otros estudios de series contemporáneas, mostrando a la multiplicidad de los mismos como un factor pronóstico independiente (193).

En cuanto a la localización de los márgenes quirúrgicos, nuestros resultados muestran una tendencia significativa a que los apicales no múltiples muestran un mejor pronóstico que los del resto de localizaciones.

En general, podemos considerar que la presencia de un margen quirúrgico es un resultado patológico adverso, desde una perspectiva de buen criterio de radicalidad oncológica, sin embargo, su impacto a largo plazo sobre la progresión de la enfermedad depende de la asociación con otros factores adicionales. Sí parece jugar un papel más importante como factor pronóstico la multifocalidad de los mismos.

Sabemos que en los pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con cirugía radical los márgenes quirúrgicos son un factor de influencia independiente en la supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB) (194-204) y podemos mejorar estos márgenes si sabemos dónde van a estar esos cilindros afectados, con todo lo que supone el infraestadiaje de la biopsia de próstata. Los 2 resultados oncológicos que se notifican con

mayor frecuencia después de la prostatectomía radical son el estado de MQP y recidiva bioquímica.

El estado de márgenes quirúrgicos positivos representa un marcador sustituto de calidad quirúrgica en la enfermedad limitada al órgano y es un factor de riesgo para la posterior recidiva bioquímica.

Sin embargo, del mismo modo que el PSA, el Gleason o el estadio clínico-patológico se categorizan estratificando el riesgo, los márgenes quirúrgicos también deben ser pormenorizados.

Presentamos con una serie de 167 casos, un análisis retrospectivo del impacto de la pormenorización de los márgenes quirúrgicos y la relación con la localización individualizada de las biopsias, con una media de seguimiento de al menos 60 meses.

Realizamos un subanálisis de los pT2 de 41 casos de PRL realizadas con biopsias de próstata extendidas estándar y 137 caso de PRL con biopsias de próstata individualizadas, analizando si conociendo de antemano donde estarán los cilindros afectos, podremos mejorar la técnica quirúrgica, consiguiendo mejores datos oncológicos, sin hipotecar lo objetivos funcionales. En este subanálisis de los pT2 obtenemos que la tasas de MQP de la biopsia por sextante ampliada convencional fue de 36,6% y los MQP en los casos que realizamos muestra individualizados son del 22,1%, con obteniendo tasas de MQP en los pT2a y pT2b del 0,6% respectivamente.

Por otro lado, los resultados publicados son contradictorios (200,205) y existe controversia sobre la relevancia pronóstica que tiene la localización anatómica y el número de los márgenes afectados (206, 207, 200, 204, 208).

Eastham, JA et al. (191), encuentran un mayor riesgo de progresión cuando el margen afecta a la región posterolateral y junto a los pacientes con afectación multifocal presentan peores tasas de SLPB, siendo además la multifocalidad influyente en el multivariado del grupo pT2. Los resultados son similares a los publicados por Kordan Y et al. (209), quienes confieren al ápex peores tasas de SLPB en pT2, sin embargo, en el análisis multivariado únicamente son influyentes el PSA, el Gleason patológico y la multifocalidad. Contrariamente, Obek et al. (208) comunican en 495

pacientes que la afectación apical es la más frecuente pero que sin embargo no es influyente en la SLPB. Para Pettus et al .(210) la multifocalidad carece de trascendencia pronóstica, ya que cuando estratifican los márgenes de 498 pacientes según sean unifocales y multifocales no encuentran diferencias en la SLPB.

En nuestros resultados de la serie global de 137 casos, la progresión bioquímica no es estadísticamente significativa, tanto a la afectación unifocal, con numero de MQP en ápex (75%) que con el resto de las localizaciones (lóbulo derecho, lóbulo izquierdo y región proximal) y estos MQP no están relacionado con un aumento de recidivas bioquímicas, pero el pronóstico es significativamente peor en la afectación multifocal, en este sentido contamos con el espaldarazo de importantes publicaciones anteriores.

En un estudio (206) con 210 pacientes tratados con prostatectomía radical y márgenes afectados, de los cuales el 25% son multifocales, comunican que la SLPB no es diferente según la localización del margen pero que sin embargo la multifocalidad es influyente en la progresión bioquímica junto con el PSA >20 ng/ml y afectación de vesícula seminal, y no son los únicos en otorgar a la multifocalidad de los márgenes afectados un peor pronóstico (2011, 199, 212). Finalmente, Van der Kwast et al. (213), en un estudio randomizado con 1500 pacientes prostatectomizados con márgenes afectados observan que en el grupo control (vigilancia activa) los pacientes con afectación multifocal tienen peor SLPB que los que presentan un solo margen. Mientras que en el grupo que recibe radioterapia adyuvante inmediata (60 Gy) desaparecen estas diferencias.

Tras analizar los resultados de nuestra serie y en concordancia con lo publicado, los pacientes con MQP son tratados solo si evidencian progresión bioquímica. No somos partidarios del tratamiento sistemático a estos MQP porque no se ha demostrado que la radioterapia de rescate obtenga peores resultados que la radioterapia adyuvante y porque más de la mitad de los pacientes serían sobretratados. La actitud expectante es más evidente cuando se trata de los pacientes con margen unifocal y PSA < 10 ng/mL o Gleson 6.

Los datos indican que los pacientes con márgenes afectados son un grupo heterogéneo. Debemos interpretar estos hechos pensando que la metodología actual de estadificación (anatomopatológica y TNM) tiene limitaciones en algunos puntos. Algunos márgenes no son auténticos márgenes, en nuestro caso aquellos que afectan al ápex podríamos considerarlo como márgenes incidentales. Este trabajo pone en evidencia las limitaciones técnicas de definición de márgenes patológicos que se sabe tiene dificultades reales. Los patólogos a pesar de haber intentado definir objetivamente las distintas situaciones que definen afectación de márgenes admiten que hay variabilidad.

En la siguiente tabla podemos observar los resultados oncológicos de las grandes series tradicionales de PRL.

Como hemos comentado, el objetivo principal de la realización de prostatectomía radical es el control del cáncer; sin embargo, un objetivo secundario importante son los resultados funcionales: mantener la capacidad eréctil y la continencia.

La función eréctil y más aún la satisfacción sexual tienen un gran componente subjetivo que dificulta encontrar un criterio de medida. Long, J.A. y cols. (214) administraron el cuestionario IIEF-5 (Index Internacional Erectil Function) sobre salud sexual a los enfermos que iban a ser sometidos a PR, encontraron que hasta un 65% de los enfermos cumplían los criterios de disfunción eréctil previo a cirugía. Además encontraron que la satisfacción sexual era dependiente de la rigidez axial del pene en los sujetos menores de 65 años, pero no así en los mayores de esta edad.

Para intentar definir y medir la función sexual de los sujetos se han intentado desarrollar incontables cuestionarios (IIEF, SHIM, UCLA...), reflejando la dificultad de la empresa. Salonia y cols. (215) en 244 enfermos que afirmaban ser potentes en la entrevista médico-paciente, descubrió al administrar el cuestionario IIEF-5 que solamente el 45% de estos enfermos cumplían los criterios de potencia o ausencia de disfunción eréctil.

Por su parte Dubbelman y cols. (216) afirman que en los estudios en los que el instrumento de medida son entrevistas y cuestionarios no validados se obtienen las tasas de potencia más variables y más altas. Por otro lado no debemos olvidar que muchos de estos enfermos siguen tratamiento con inhibidores de la 5 fosfodiesterasa, inyecciones intracavernosas u otros y agregan variabilidad a la hora de interpretar los resultados. Hoy en día está ampliamente aceptado el uso de medicación oral pero no de inyecciones. Además existen multitud de centros donde rutinariamente se realiza terapia rehabilitadora precoz de la función sexual mediante el uso de inyecciones intracavernosas.

Además hay una serie de factores que influyen de una manera objetiva y constante en la potencia tras prostatectomía. Muchas veces las poblaciones a estudio no pueden ser homogéneas en cuanto a estos factores se refiere. Así hay una clara relación con: la edad, el estado de potencia sexual previo y la conservación de los haces neurovasculares durante la cirugía (217, 218, 219-223). Existen otros factores más dudosos en la literatura: incontinencia urinaria, estenosis uretrovesical, nivel de escolarización y estadio patológico (220, 221, 223). Pero se ha llegado a relacionar incluso la edad de la pareja del sujeto con la recuperación sexual tras PR (224). Además no debemos olvidar el hecho de que la recuperación de la función eréctil es gradual y progresiva a lo largo del tiempo (220).

Por último quedaría comentar la influencia que tiene el diseño del estudio y el centro en el que se realiza. La mayoría de la literatura científica al valorar las tasas de función eréctil lo hace en base a estudios basados en poblaciones jóvenes, sexualmente activas y tratados por cirujanos o centros de gran experiencia (216). Pero cuando se analizan estudios de comunidades o centros no tan especializados encontramos resultados mucho menos espectaculares: Karakiewicz y cols. al valorar 2415 enfermos de Quebec encuentra solamente un 25% de enfermos potentes, Potosky (225) en 901 sujetos un 17.9% y Stanford (226) en 1291 individuos un 40.1%. Dubbelman y cols. (216) concluyen en una revisión de la literatura que la potencia tras PR se podría definir como del 19%.

Es interesante observar como Kundu y cols. (217) al valorar los resultados de la serie de PRA realizadas entre 1983-2003 por Catalana, encuentra que para los primeros 1000 enfermos la recuperación de la

función eréctil es del 68%, mientras que en los sujetos del 1000 al 3000 es del 78%, siendo estadísticamente significativa la diferencia ($p < 0.0001$).

Las series más importantes de PRL expresan de una forma bastante homogénea los resultados, definiendo potencia como la capacidad de mantener relaciones sexuales con/sin medicación oral, evaluada mediante un cuestionario y pasados 12 meses desde la cirugía. Así con este criterio la recuperación de la función sexual varía del 52-78% (227, 228, 229, 230, 231, 232).

Los estudios comparando PRA y PRL obtienen resultados muy similares. Roumeguere y cols. (233) con la definición de potencia de capacidad para mantener relaciones sexuales, recogido con un cuestionario y valorado a los 12 meses describe que en el grupo de PRA es del 54% vs 65% para el grupo de PRL. Anastasiadis y cols. (234) por su parte con la misma definición de potencia, pero sin establecer como recoge la información, comunica unos resultados para PRA vs PRL del 46-53% respectivamente a los 12 meses de la cirugía.

En nuestra serie de pacientes, con solo 167 casos, realizado por 3 cirujanos distintos, hemos conseguido tasas globales de preservación de la erección de casi un 50%, consiguiendo mejores resultados con técnicas de preservación de bandeletas (intra y interfasciales). Estos datos no puede ser comparados ni concluyentes, pero conseguir datos similares a otras series de Centros de Referencias con una muestra tan baja pudiera ser secundario a conocer la localización del tumor por la individualización de las biopsias y esto nos haría poder planificar mejor la cirugía. Para esta conclusión harían falta trabajos prospectivos y series más largas para corroborarlos.

Al comparar los resultados de las diferentes series de continencia urinaria tras PR nos encontramos ante multitud de limitaciones. En primer lugar todos los enfermos intervenidos con PRL ó PRR lo han sido a partir de 1997, con lo cual estos nuevos abordajes se han beneficiado de la experiencia quirúrgica acumulada a lo largo de los años, así deben compararse series contemporáneas (235).

En segundo lugar las poblaciones de las distintas publicaciones deberían ser homogéneas pues multitud de factores han sido relacionados

con las tasas de continencia urinaria y la rapidez de recuperación de la misma. Así se han descrito:

- 1) Factores dependientes de las características generales de los enfermos: índice de masa corporal (236), volumen prostático (237, 238) y edad del paciente (236, 238, 239).
- 2) Factores que dependen de variaciones anatómicas: características de los ligamentos pubo-perineales, musculatura periuretral (240) y de la inervación trigonal (241).
- 3) Variaciones en la técnica de disección del espécimen también son determinantes en las tasas finales de continencia. Takenaka y cols. (242) comunicaron que la preservación de la fascia del elevador del ano protegía a este músculo y al rabdoesfínter durante la disección del ápex prostático. Por su parte Sakai y cols. (243) encontraron que la preservación del cuello vesical era el único predictor de recuperación de continencia pasados uno y tres meses desde la cirugía. Dejar una mayor longitud del cabo uretral remanente, durante la PR, ha sido relacionado con una mayor y más pronta recuperación de la continencia (244). La preservación de los ligamentos pubo-prostáticos (245, 246), de las vesículas seminales (247) y de los haces neurovasculares (248) durante la cirugía también han sido documentados como factores que determinan la tasa de continencia final de estos enfermos.

Por último queda comentar que la falta de uniformidad en los métodos de medida (entrevista personal o telefónica, cuestionarios), en la escala de valoración de los enfermos (cuestionarios de muy diversos tipos, no unificados) y persona que juzga el nivel de continencia (paciente, médico, enfermera) entre las diferentes publicaciones aporta el último factor de confusión a la hora de poder valorar los resultados conjuntamente.

El método más aceptado para evaluar la continencia son cuestionarios de calidad de vida, completados por el enfermo y sin la influencia del cirujano (249, 250). La definición de continencia más extendida y objetiva es la necesidad de 0 absorbentes/día. El tiempo de evaluación debería ser de 12 meses, que es el tiempo aceptado por la mayoría de la comunidad para recuperar el control urinario, si bien hay

autores que hablan de recuperación incluso 2 años tras la cirugía (251, 225).

Con esta definición la tasa de continencia para el grupo de PRA varía de 60.5-93%(217, 252). La tasa media de continencia sería de 81.25% a los 12 meses. La continencia menor la presenta el estudio de Standford y cols. (226) que es el resultado de un estudio multi-institucional (Prostate Cancer Outcomes Study), lo que provoca que no se obtengan resultados tan buenos como pueden ser los de instituciones de referencia (252) o de cirujanos con una gran experiencia (217, 253). Como muy bien reflejan Bianco y cols. la experiencia y el cirujano son factores fundamentales en los resultados de la cirugía (254).

La forma de evaluar y comunicar los resultados en las series de PRL es más uniforme, gracias a la experiencia acumulada en los trabajos previos de PRA. La mayoría de los autores valoran sus resultados con un cuestionario y en un periodo de 12 meses, con la definición de 0 absorbentes al día. Siguiendo estos criterios las tasas de continencia varían de 82-95% (227, 228, 229, 230). Mientras que la tasa media de continencia para el grupo de PRL siguiendo esta definición sería de 87.25%.

Los resultados de continencia de orina, a pesar de todos los factores que comentados y que no son posible poder analizar en el presente estudio, son equiparables a los encontrados en literatura, a pesar de la curva de aprendizaje y los 3 cirujanos que la realizaron las mismas, definidas como el uso o no de absorbentes y alcanzado una tasa de continencia del 72%.

6. CONCLUSIONES

1ª. La prostatectomía radical laparoscópica es una opción terapéutica con buenos resultados oncológicos para el tratamiento del cáncer de próstata localizado en nuestro centro.

2ª. Las características clínico-patológicas de los pacientes sometidos a una prostatectomía radical laparoscópica por cáncer de próstata son similares a las de los pacientes intervenidos con dicha técnica en las grandes series publicadas.

3ª. En el subgrupo de pacientes pT2, existió una mejoría de resultados en cuanto a márgenes quirúrgicos libres, tras la adecuación de la técnica quirúrgica en función de los resultados del estudio histopatológico especificado por localización en la biopsia por sextantes extendida, al individualizar los cilindros de la biopsia y poder planificar la cirugía según esa información.

4ª. En nuestra serie, los márgenes quirúrgicos no se han correlacionado de forma significativa con la recidiva bioquímica posterior, lo que nos reafirma, en nuestra práctica clínica diaria, de no someter a los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos a tratamientos adyuvantes de forma inmediata, reconsiderando dichos tratamientos solo cuando presente progresión bioquímica con criterios de recidiva.

5ª.- El estudio y diagnóstico individualizado por localización de las biopsias de próstata no ha mostrado repercusión para la preservación de la erección ni para la continencia de orina, si bien nuestros datos, a pesar de ser una serie reducida, son superponibles a los alcanzados por grandes series, siendo posible que la individualización de los cilindros haya contribuido y sea un factor a tener en cuenta.

6ª.- Consideramos que las nuevas tecnologías (Resonancia Multiparamétrica de Próstata, biopsias de fusión, etc.) junto con las biopsias individualizadas aumentarán el número de diagnósticos de cánceres de próstata significativos y nos ayudará a ofrecer a los pacientes, las mejores opciones terapéuticas, de forma cada vez más individualizada.



7. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Siegel MA, Ma J, Zou Z, et al. CA Cancer J Clin. 2014 Jan-Feb; 64(1):9-29. doi: 10.3322/caac.21208. Epub 2014 Jan 7.
- 2.- Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, et al. Registro Nacional de Cáncer de Próstata 2010 en España. Acts Urol. Esp. 2013;37(1):12-19.
- 3.- Grupo de Trabajo sobre Estadísticas de Cáncer de los EE. UU. Estadísticas de cáncer en los Estados Unidos. Informe electrónico sobre incidencia y mortalidad 1999–2013. Atlanta (GA): Departamento de Salud y Servicios Humanos, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades e Instituto Nacional del Cáncer; 2015. Disponible en: <http://www.cdc.gov/uscs>.
- 4.- Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with de prostate-specific antigen test. A review of current evidence. JAMA. 2014; 311(11):1143-49.
- 5.- División de Prevención y Control del Cáncer, Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de la Salud, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
- 6.- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.
- 7.- Fuente: Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. Int J Cancer. 2013 Mar 1;132(5):1133-45. doi: 10.1002/ijc.27711. Epub 2012 Jul 26.
- 8.- RIES L, KOSARY C, HANKEY B. "SEER cancer statistics review:1973-1995. Bethesda MD; National Cancer Institute". 1998.
- 9.- QUINN M, D´ONOFRIO A, MOLLER B, BLACK R, MARTINEZ-GARCIA C, MOLLER H, et al. "Cancer mortality trends in the EU and acceding countries up to 2015". Ann Oncol. 2003;14:1148-1152.

- 10.- Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol.* 2012; 61:1079-92
- 11.- Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson A, Tammela TL, Penson DF, Ballentine H, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol.* 2014; 65:1046-55.
- 12.- Draisma G, Boer R, Otto SJ, Van der Crujisen IW, Damhuis RAM, Schröder FH, et al. 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; 95:868-78
13. - SCARDINO P, WEAVER RP, HUDSON M. "Early detection of prostate cancer". *Hum Pathol.* 1992;23:211-222.
14. - MC NEAL JE, BOSTWICK DG, KINDRACHUK R. "Patterns of progression in prostate cancer". *Lancet.* 1986;1:60-63.
- 15.- SAKR W, GRIGNON D, HAAS G, HEILBRUM L, PONTES J, CRISSMAN J. "Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia". *Eur Urol.* 1996;30:138-144.
- 16.- SANCHEZ-CHAPADO M, OLMEDILLA G, CABEZA M, DONAT E, RUIZ A. "Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in caucasian mediterranean men: An autopsy study". *Prostate.* 2003.
- 17.- DANA A, MICHELIN J, LACAN A, LEVY L, MEYER D, OWCZARCZAK W. "Atlas de ecografia de la prostata". Ed Masson, 2a Ed. 1995.
18. - LOWSLEY O. "The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder". *Am J Anat.* 1912;13:299-349.
19. - HUGGINS C, WEBSTER WO. "Duality of human prostate in response to estrogen". *J Urol.* 1948;58:258-266.

- 20.- GIL VERNET S. "Patología urogenital: Biología y Patología de la próstata". Ed Paz-Montalvo. 1953;Vol 1, Libro 2.
- 21.- MCNEAL JE. "Regional morphology and pathology of the prostate". Am J Clin Pathol. 1968;49:347-357
22. - MCNEAL JE. "Anatomy of the prostate: an historical survey of divergent reviews". Prostate. 1980;1:3-13.
- 23.- HALPERN EJ, COCHLIN D, GOLDBERG BB. "Imaging of the prostate". Ed Martin Dunitz. 2002;1a Ed
24. - ALEXANDER A. "To color doppler image the prostate: that is the question". Radiology. 1995;195(1):11-13.
- 25.- FRAUSCHER F, KLAUSER A, HALPERN EJ, HORNINGER WW, BARTSCH G. "Detection of prostate cancer with microbubble ultrasound contrast agent". Lancet. 2001;357(9271):1849-1850.
- 26.- MOSKALIK A, CARSON P, RUBIN JM, BREE R, FOWLKES J, RUBIN M, et al. "Analysis of three-dimensional ultrasound doppler for the detection of prostate cancer". Urology. 2001;57(6):1128-1132.
- 27.- Heindenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU Guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis and local treatment with curative intent □update 2013. Eur Urol 2014;65:124-37.
- 28.- Moyer VA. Screening for prostate cancer: US Preventive Service Task Force Recommendation statement. Annals Int Med. 2012;157(2):120-35
- 29.- Thompson M, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med. 2003;349:215-24.
- 30.- Miller AB. New data on prostate-cancer mortality after PSA screening (editorial). N Engl J Med. 2012;366:1047-8.

- 31.- Lancet (Editorial). To screen or not to screen for prostate cancer. Lancet 2012;379(9831):2024.
- 32.- Portela-Pereira P, Gómez-Veiga F. ¿Qué ha cambiado en la epidemiología y el cribado del cáncer de próstata? Arch Esp Urol. 2015;68(3):202-09.
- 33.- Andriole GL, Grubb RL, Buys SS, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med. 2009;360(13):1310-19.
- 34.- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med. 2009;360:1320-8.
- 35.- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial: mortality results after 13 years of follow-up. J Natl Cancer Inst. 2012;104:125-32
- 36.- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; ERSPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. N Engl J Med. 2012;366:981-90.
- 37.- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet. 2014;384(9959):2027-35.
- 38.- Chou R, Croswell JM, Dana T, et al. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2011;155:762-71.
- 39.- Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, et al. Screening for prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013; issue 1. Art. N° CD004720.

- 40.- Catalona WJ, D'Amico AV, Fitzgibbons WF, et al. Preventive Services Task Force missed in its prostate cancer screening recommendation. *Ann Intern Med.* 2012;157(2):137-38.
- 41.- Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(3):203-213.
- 42.- RIFKIN MD, SUDAKOFF GS, ALEXANDER AA. "Prostate: technics, results and potential applications to color doppler US scanning". *Radiology.* 1993;186(2):509-513.
- 43.- UNAL D, SEDELAAR J, AARNINK R, VAN LEENDERS G, WIJKSTRA H, DE LA ROSETTE J. "Three-dimensional contrast-enhanced power doppler ultrasonography and conventional examination methods: the value of diagnostic predictors of prostate cancer". *BJU.* 2000;86:58-64.
- 44.- SEDELAAR JP, VIJVERGER PL, DE REIJKE TM, DE LA ROSETTE J, KIL P, BRAECKMAN J, et al. "Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostatecancer: state of the art and perspectives". *Eur Urol.* 2001;40(3):275-284.
- 45.- CHANG JJ, SHINOHARA K, BHARGAVA V, PRESTI JJ. "Prospective evaluation of lateral biopsies of teh peripheral zone for prostate cancer detection". *J Urol.* 1998;160:2111-2114.
- 46.- LOCH T, LEUSCHNER I, GENBERG C, WEICHERT-JACOBSEN K, KUPPERS F, RETZ M, et al. "Improvmnt of transrectal ultrasound: artificial neural network (ANNA) in detection and staging of prostate carcinoma". *Urol A.* 2000;39:341- 347.
- 47.- HALPERN E, ROSENBERG M, GOMELLA LG. "Prostate cancer: contrastenhanced US for detection". *Radiology.* 2001;219(1):219-225.
- 48.- RIFKIN M, KURT A, GOLDBERG B. "Prostate biopsy utilizing transrectal ultrasound guidance: diagnosis of nonpalpable cancers". *J Ultrasound Med.* 1983;2(4):165-167.

- 49.- TORP-PEDERSEN L, LEE F, SIDERS D. "The role of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer". CA Cancer J Clin. 1989;39(6):337-360.
- 50.- TORP-PEDERSEN S, LEE F, LITTRUP PJ, SIDERS D, KUMASAKA G, SOLOMON M, et al. "Transrectal biopsy of the prostate guided with transrectal ultrasound: longitudinal and multiplanar scanning". Radiology. 1989;170:23-27.
- 51.- HODGE KK, MCNEAL JE, STAMEY TA. "Ultrasound guided transrectal core biopsy of the palpably abnormal prostate". J Urol. 1989;142:66-70.
- 52.- WANG T, KAWAGUCHI T. "Preliminary evaluation of measurement of serum prostate-specific antigen level in detection of prostate cancer". Ann Clin Lab Sci. 1989;16(6):461-466.
- 53.- DIAMANDIS E. "Prostate specific antigen: a cancer ighter and a valuable messenger?". Clin Chem. 2000;46(7):896-900.
- 54.- KIRBY R. "BPH: When to rule out carcinoma of the prostate". Prog Clin Biol Res. 1994;386:333-343
- 55.- EGAWA S. "Detection of prostate cancer by prostate specific antigen". . Biomed Pharmacother. 2001;55(3):130-134.
- 56.- GREENLEE RT, MURRAY T, BOLDENS S, WINGO PA. "Cancer statistics 2000". CA Cancer J Clin. 2000;50(1):7-33.
- 57.- OSTERLING J, MARTIN S, BERGTRALH E, LOWE F. "The use of prostatespecific antigen in standing patients with newly diagnosed prostate cancer" JAMA. 1993;269:57-60.
- 58.- NASH A, MELEZINEK I. "The role of prostate specific antigen measurement in the detection and management of prostate cancer". Endocr Relat Cancer. 2000;7(1):37-51.

- 59.- CHRISTENSSON A, BJORK T, NILSSON O, DAHLEN U, MATIKAINEN M, COCKETT A, et al. "Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer". 1993;150(1):100-105
- 60.- CATALONA WJ, PARTIN AW, SLAWIN KM, BRAWER MK, FLANIGAN RC, PATEL H, et al. "Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial". JAMA. 1998;279(19):1542-1547.
- 61.- OSOIAN J, LOEB S. "PSA and beyond: the past, present, and future of investigative biomarkers for prostate cancer". Scientific World Journal. 2010;10:1919-1931.
- 62.- CARTER H, PEARSON J, METTER E, BRANT L, CHAN D, ANDRES R, et al. "Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease". JAMA. 1992;267(16):2215-2220
- 63.- POUND C, PARTIN A, EISENBERGER M, CHAN D, PEARSON J, WALSH P. "Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy". JAMA. 1999;281(17):1591-1597.
- 64.- BENSON M, WHANG I, PANTUCK A, RING K, KAPLAN S, OLSSON C, et al. "Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer". J Urol. 1992;147(3 Pt 2):15-16.
- 65.- OHORI M, DUNN J, SCARDINO P. "Is prostate-specific antigen density more useful than prostate-specific antigen levels in the diagnosis of prostate cancer?". Urology. 1995;46(5):666-671.
- 66.- MIKOLAJCZYK S, MILLAR L, WANG T, RITTENHOUSE H, MARKS L, SONG W, et al. " A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue". Cancer Res. 2000;60(3):756-759.
- 67.- CATALONA W, BARTSCH G, RITTENHOUSE H, EVANS C, LINTON H, AMIRKHAN A, et al. "Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men

with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml". J Urol. 2003;170 (6 Pt 1):2181-2185

68.- SOKOLL L, CHAN D, MIKOLAJCZYK S, RITTENHOUSE H, EVANS C, LINTON H, et al. "Proenzyme psa for the early detection of prostate cancer in the 2.5-4.0 ng/ml total psa range: preliminary analysis". Urology. 2003;61(2):274-276.

69.- CATALONA W, BARTSCH G, RITTENHOUSE H, EVANS C, LINTON H, HORNINGER W, et al. "Serum pro-prostate specific antigen preferentially detects aggressive prostate cancers in men with 2 to 4 ng/ml prostate specific antigen". J Urol. 2004;171 (6 Pt 1):2239-2244

70.- Placer J, Planas J, Celma A, et al. Papel actual del antígeno prostático específico (PSA) y sus derivados en el diagnóstico del cáncer de próstata. Arch Esp Urol. 2015;68(3):210-28.

71.- Nichol MB, Wu J, An JJ, et al. Budget impact analysis of a new prostate cancer risk index for prostate cancer detection. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2011;14(3):253-61

72.- Nichol MB, Wu J, Huang J, et al. Cost-effectiveness of prostate health index for prostate cancer detection. BJU Int. 2012;110(3):353-62

73.- Nordström T, Vickers A, Assel M, et al. Comparison between the four-Kallikrein panel and Prostate Health Index for predicting prostate cancer. Eur Urol. 2015;68:139-45.

74.- (George J. Netto, MD . Clinical Applications of Recent Molecular Advances in Urologic Malignancies: No Longer Chasing a "Mirage"? Review 2013 . Adv Anat Pathol 2013;20:175-203).

75.- Hessels D, van Gils MP, van Hooij O, et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinic-pathological characteristics of prostate cancer. Prostate 2010 Jan;70(1):10-6

- 76.- WATANABE H, IGARI D, TANAHASHI Y, HARADA K, SAITOH M. "Transrectal ultrasonotomography of the prostate". J Urol. 1975;114(5):734-739.
- 77.- RADGE H, ALDAPE H, BAGKEY C. "Ultrasound guided prostate biopsy: biopsy gun superior to aspiration". Urology. 1988;32:503-506.
- 78.- LEE F, GRAY J, MEADOWS T, KUMASAKA G, BORLAZA G. "Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: localization, echogenicity, histopatology, and staging". Prostate. 1985;7:1117-1129.
- 79.- WEAVER RP, NOBLE MG, WEIGEL JW. "Correlation of ultrasound and digitally guided deirected transrectal biopsies of palpable prostate abnormalities". J Urol. 1991;145:516-518.
- 80.- KELLY IM, LEES WR, RICKARDS D. "Prostate cancer and the role of color doppler US". Radiology. 1993;189(1):153-156.
- 81.- SEDELAAR JP, DE LA ROSETTE J, BEERLAGE HP, WIJKSTRA H, DEBRUYNE FM, G. AR. "Trasnrectal ultrasound imaging of the prostate: review and perspectivas of recent developments". Prostate Cancer and Prostatic Diseases. 1999;2:241-252.
- 82.- CHO JY, KIM SH, LEE SE. "Peripheral hypoechoic lesions of the prostate: evaluation with color doppler ultrasound". Eur Urol. 2000;37:443-448.
- 83.- GARBER S, GOLDENBERG S, COOPERBERG P, WONG A, BILBY J, MATHIESON J. "Systematic transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate". J Can Assoc Radiol. 1994;45:387-390
- 84.- KRAVCHICK S, CYTRON S, PELED R, ALTSHULER A, BEN-DOR D. "Using gray scale and two different techniques of color doppler sonography to detect prostate cancer". Urology. 2003;61(5):977-981.
- 85.- CORNUD FJ, BELIN X, PIRON D, CHETIEN Y, FLAM T, CASANOVA J, et al. "Color doppler-guided prostate biopsies in 591 patients with an elevated

serum PSA: Impact on Gleason score for non palpable lesions". *Urology*. 1997;49:709- 715.

86.- BOGERS HA, SEDELAAR JP, BEERLAGE HP, DE LA ROSETTE J, DEBRUYNE F, WIJKSTRA H, et al. "Contrast-enhanced three-dimensional power doppler angiography of the human prostate". *Urology*. 1999;54(1):97-104.

87.- AIGNER F, PALLWEIN L, MITTERBERGER M, PINGGERA G, MIKUZ G, HORNINGER W, et al. "Contrast-enhanced ultrasonography using cadencecontrast pulse sequencing technology for targeted biopsy of the prostate". *BJU*. 2009;103:458-463.

88.- ESKEW LA, BAR RL, MC CULLOUGH DL. "Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for the diagnosing carcinoma of the prostate". *J Urol*. 1997;157:199-203.

89.- HAMMERER P, HULAND H. "Systematic sextant biopsies in 657 patients referred for prostate evaluation". *J Urol*. 1994;151:99-102.

90.- NORBERG M, EGEVAD L, HOLMBERG L, SPAREN P, NORLEN B, BUSCH C. "The sextant protocol to ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer". *Urology*. 1997;50:562-566.

91.- PALWEIN L, MITTERBERGER M, PELZER A, BARTSCH G, STRASSER H, PINGGERA G, et al. "Ultrasound of prostate cancer: recent advances". *Eur Radiol*. 2008;18:707-715.

92.- ISHIMURA T, SAKAI I, ETO H, MIYAKE H. "Clinical outcome ttransrectal ultrasound-guided prostate biopsy, targeting eighth cores, for detectin prostate cancer in Japanese men". *Int J Clin Oncol*. 2004;9(1):47-50.

93.- Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localization, and characterization of prostate cancer: recommendations for an European consensus meeting. *European Urology*. 2011;59(4):477-94

- 94.- Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012;22(4):746-57
- 95.- Rothke M, Blondin D, Schlemmer HP, Franiel Y. PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate. *Rofo.* 2013;185(3):251-61
- 96.- Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: A systematic review. *J Urol.* 2006;175:1605-12.
- 97.- Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, et al. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol.* 2007;52:1309-22
- 98.- Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol.* 2011;59:61-71.
- 99.- 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):106-14.
- 100.- Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology 2015
- 101.- 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;463:367-77
- 102.- 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

- 103.- Gallel P, Hierro I, Sanz J, de Torres I. Guía de manejo en anatomía patológica del cáncer de próstata. En: guías de manejo de muestras de uropatología del libro blanco de la SEAP 2015. www.seap.es
- 104.- Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemoth Rep.* 1966;50:125-8
- 105.- Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol.* 1974;111:58-64
- 106.- Epstein JI, Srigley J, Grignon D, et al. Recommendations for the reporting of prostate carcinoma: Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Am J Clin Pathol.* 2008;129:24-30.
- 107.- Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al. ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:1228-42.
- 108.- Epstein JI. An Update of the Gleason grading system. *J Urol.* 2010;Vol 183;433-40
- 109.- Epstein JI. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:477-48
- 110.- Patel AA, Chen M-H, Renshaw AA, et al. PSA failure following definitive treatment of prostate cancer having biopsy Gleason score 7 with tertiary grade 5. *JAMA.* 2007;298:1533-38.
- 111.- Allsbrook WC Jr, Mangold KA, Johnson MH, et al. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: general pathologists. *Hum Pathol.* 2001;32:81-88
- 112.- Berney DM, Algaba F, Camparo P, et al. The reasons behind variation in Gleason grading of prostatic biopsies: areas of agreement and

misconception among 266 European pathologists. *Histopathology*. 2014;64:405-11.

113.- Egevad L1, Ahmad AS, Algaba F, et al. Standardization of Gleason grading among 337 European pathologists. *Histopathology*. 2013; 62:247-56.

114.- Amin MB, Lin DW, Gore JL, et al. Critical role of the pathologist in determining eligibility for active surveillance as a management option in patients with prostate cancer: consensus statement with recommendations supported by the CAP, ISUP, Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology, the New Zealand Society of Pathologists, and the Prostate Cancer Foundation. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138:1387-405.

115.- Hulpap B, Egevad L. The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens. *Virchows Arch*. 2006; 449:622-27.

116.- 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.

117.- Egevad L, Mazzucchelli R, Montironi R. Implications of the International Society of Urological Pathology Modified Gleason Grading System. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136:426-34.

118.- Berney DM, Fisher G, Kattan MW, et al. Trans-Atlantic Prostate Group. Major shifts in the treatment and prognosis of prostate cancer due to changes in pathological diagnosis and grading. *BJU Int*. 2007;100:1240-44.

119.- Uemura H, Hoshino K, Sasaki T, et al. Usefulness of the 2005 International Society of Urologic Pathology Gleason grading system in prostate biopsy and radical prostatectomy specimens. *BJU Int*. 2009;103:1190-94

- 120.- Brimo F1, Montironi R, Egevad L et al. Contemporary grading for prostate cancer: implications for patient care. *Eur Urol.* 2013;63:892-901.
- 121.- Tsivian M, Sun L, Mouraviev V, et al. Changes in Gleason score grading their effect in predicting outcome after radical prostatectomy. *Urology.* 2009;74:1090-93
- 122.- Carter HB, Partin AW, Walsh PC et al. Gleason score 6 adenocarcinoma: should it be labeled as cancer? *J Clin Oncol.* 2012;30:4294-96.
- 123.- Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, et al. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) ≤ 6 have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol.* 2012;36:1346-52
- 124.- Berman DM, Epstein JI. When is prostate cancer really cancer? *Urol Clin North Am.* 2014;41:339-46
- 125.- Pierorazio PM1, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int.* 2013;111:753-60.
- 126.- Epstein JI. Prognostic significance of tumor volume in radical prostatectomy and needle biopsy specimens. *J Urol.* 2011;186:790-97
- 127.- 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
- 128.- VALLANCIEN G, PRAPOTNICH D, VEILLON B, BRISSET J, ANDREBOUGARAN J. "Systemic prostatic biopsies in 100 men with no suspicion of cancer on digital rectal examination". *J Urol.* 1991;46:1308-1314
- 129.- LINDERT K, KABALIN J, TERRIS M. "Bacteremia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy". *J Urol.* 2000;164:76-81.

- 130.- DAVIS M, SOFER M, KIM SS, SOLOWAY MS. "The procedure of transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a survey of patient preparation and biopsy technique". J Urol. 2002;167:566-570.
- 131.- NASH PA, BRUCE JE, INDUDHARA R, SHINOHARA K. "Transrectal ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate". J Urol. 1996;155:607-611.
- 132.- HAQ A, PATEL H, HABIB MR. "Diclofenac suppository analgesia for transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a double blind, randomized controlled trial". J Urol. 2004;171:1489-1491
- 133.- HEIDENREICH A, BOLLA M, JONIAU S, MATVEEV V, SCHMID H, ZATTONI F. Guidelines on Prostate Cancer". EAU. 2009:31-45.
- 134.- CLEMENTS R. "The role of transrectal ultrasound in diagnosis of prostate cancer: state of the art and perspectives". Curr Urol Rep. 2002;3:194-200.
- 135.- STAMEY TA, FREIHA FS, MC NEAL JE, REDWINE E, WHITTEMORE A, SCHMID H. "Localized prostate cancer: Relationship of tumor volume to clinical significance for the treatment of prostate cancer". Cancer. 1993;71:993-998.
- 136.- RODRIGUEZ-PATRON R, MAYAYO T, ALONSO M, BURGOS F, LENNIE A. "Results of a series of transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate in 6000 patients. Part I: pathology, digital rectal examination, transrectal ultrasound, and PSA". Arch Esp Urol. 2005;58(7):611-622
- 137.- REMZI M, DOBROVISTS M, REISSIGL A, RAVERY V, WALDERT M, WIUNIG C, et al. "Can power doppler transrectal ultrasound guided biopsy improve prostate cancer detection on first and repeat prostate biopsy". Eur Urol. 2004;46:451-456.
- 138.- DONOVAN J, HAMDY F, NEAL D, PETERS T, OLIVER S, BRINDLE L, et al. "Prostate testing for cancer and treatment (ProtecT) feasibility study". Health Technol Assess. 2003;7(14):1-88.

- 139.- BAZINET M, KARAKIEWICZ P, APRIKIAN A, TRUDEL C, ARONSON S, NACHABE M, et al. "Complications of ultrasound-guided prostate biopsy peripheral zone only versus combined peripheral and transition zone biopsy". *Urol Oncol*. 1996;2(2):65-69.
- 140.- LUI P, TERRIS M, MCNEAL J, STAMEY T. "Indications for ultrasound guided transition zone biopsies in the detection of prostate cancer". *J Urol*. 1995;153 (3pt 2):1000-1003.
- 141.- DJAVAN B, WALDERT M, ZLOTTA A, DOBRONSKI P, SEITZ C, REMZI M, et al. "Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study". *J Urol*. 2001;166(3):856-860
- 142.- BORBOROGLU P, COMER S, RIFFENBURG R, AMLING C. "Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies". *J Urol*. 2000;163(1):158-162.
- 143.- PEYROMAURE M, RAVERY V, MESSAS A, TOUBLANC M, BOCCON-GIBOD L. "Pain and morbidity of an extensive prostate 10-biopsy protocol: a prospective study in 289 patients". *J Urol*. 2002;167(1):218-221
- 144.- MKINEN T, AUVINEN A, HAKAMA M, STENMAN U, TAMMELA T. "Acceptability and complications of prostate biopsy in population-based PSA screening versus routine clinical practice: a prospective, controlled study". *Urology*. 2002;60(5):846-850.
- 145.- Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M. et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1977
- 146.- Ohori M, Scardino P T. Localized prostate cancer. *Curr Probl Surg*, 2002; 39: 833.
- 147.- Catalona W J, Carvalhal G F, Mager D E, et al. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol*, 1999; 162: 433

- 148.- Hull G W, Rabbani F, Abbas F. et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol*, 2002; 167: 528.
- 149.- Michl U H, Friedrich M G, Graefen M, et al. Prediction of postoperative sexual function after nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol*, 2006; 176: 227.
- 150.- Roehl K A, Han M, Ramos C G, et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol*, 2004; 172: 910.
- 151.- Touijer K, Romero Otero J, Secin F P et al. 750 Radical prostatectomy: a non-randomized comparative analysis of outcomes between the open and laparoscopic approach. *European Urology Supplements*, 2007; 6: 210.
- 152.- Rassweiler J, Seemann O, Schulze M, et al. Laparoscopic Versus Open Radical Prostatectomy: A Comparative Study at a Single Institution. *The Journal of Urology*, 2003; 169: 1689.
- 153.- Rassweiler J, Stolzenburg J, Sulser T, et al. Laparoscopic Radical Prostatectomy - the Experience of the German Laparoscopic Working Group. *European Urology*, 2006; 49: 113.
- 154.- Menon M, Tewari A, Peabody J O, et al. Vattikuti Institute prostatectomy, a technique of robotic radical prostatectomy for management of localized carcinoma of the prostate: experience of over 1100 cases. *Urologic Clinics of North America*, 2004; 31: 701.
- 155.- Palmer K J, Shah K, Thaly R. et al. MP-18.04: Robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: perioperative outcomes of 1500 consecutive cases. *Urology*, 2007; 70: 136.
- 156.- Smith J J A. Robotically assisted laparoscopic prostatectomy: An assessment of its contemporary role in the surgical management of localized prostate cancer. *The American Journal of Surgery*, 2004; 188: 63.

- 157.- Ficarra V, Novara G, Artibani W, et al. Retropubic, Laparoscopic, and Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Cumulative Analysis of Comparative Studies. *Eur Urol*, 2009.
- 158.- Myers R P. Practical surgical anatomy for radical prostatectomy. *Urol Clin North Am*, 2001; 28: 473.
- 159.- Costello A J, Brooks M, Cole O J. Anatomical studies of the neurovascular bundle and cavernosal nerves. *BJU Int*, 2004; 94: 1071,
- 160.- Takenaka A, Hara R, Soga H, et al. A novel technique for approaching the endopelvic fascia in retropubic radical prostatectomy, based on an anatomical study of fixed and fresh cadavers. *BJU Int*, 2005; 95: 766.
- 161.- Walz J, Graefen M, Huland H. Basic principles of anatomy for optimal surgical treatment of prostate cancer. *World J Urol*, 2007; 25: 31.
- 162.- Myers RP, Villers A. Prostate cancer: principles and practice. London: Taylor & Francis, 2006; pp. 701 -713.
163. Denonvilliers C. Propositions et observation d'anatomie, de physiologie at de pathologie. These de l'Ecole de Medicine, 1837; 285: 23
- 164.- Kiyoshima K, Yokomizo A, Yoshida T, et al. Anatomical features of periprostatic tissue and its surroundings: a histological analysis of 79 radical retropubic prostatectomy specimens. *Jpn J Clin Oncol*, 2004; 34: 463.
165. Fritsch H, Lienemann A, Brenner E, et al. Clinical anatomy of the pelvic floor. *Adv Anat Embryol Cell Biol*, 2004; 175: III
- 166 Kinugasa Y, Murakami G, Uchimoto K, et al. Operating behind Denonvilliers' fascia for reliable preservation of urogenital autonomic nerves in total mesorectal excision: a histologic study using cadaveric specimens, including a surgical experiment using fresh cadaveric models. *Dis Colon Rectum*, 2006; 49: 1024.
167. Silver P H. The role of the peritoneum in the formation of the septum recto-vesicale. *J Anat*, 1956; 90: 538.

- 168.- Ayala A G, Ro J Y, Babaian R, et al. The prostatic capsule: does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 1989; 13: 21.
- 169.- Villers A, Piechaud T. *Surgical Anatomy of the Prostate for Radical Prostatectomy*: Springer Berlin Heidelberg, 2008; pp. 11-18.
- 170.- D' Amico, R. Whittington, S.B. Malkowicz, D. Schultz, K. Blank, G.A. Broderick, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer *JAMA*, 280 (1998), pp. 969-974
- 171.- Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, Schulman C, Rigatti P, Montorsi F. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*. 2007 Nov;52(5):1309-22. Epub 2007 Aug 17.
- 172.- Bjurlin MA, Wysock JS, Taneja SS. Optimization of prostate biopsy: review of technique and complications. *Urol Clin North Am*. 2014 May;41(2):299-313.
- 173.-Bjurlin MA, Taneja SS. Standards for prostate biopsy. *Current Opinion in Urology*. March 2014 - Volume 24 - Issue 2 - p 155-161
- 174.- Van Velthoven RF1, Ahlering TE, Peltier A, Skarecky DW, Clayman RV. Technique for laparoscopic running urethrovesical anastomosis: the single knot method. *Urology* 2003 Apr;61(4):699-702.
- 175.- Loeb S, Makarov DV, Schaeffer EM, Humphreys EB, Walsh PC. Prostate specific antigen at the initial diagnosis of metastasis to bone in patients after radical prostatectomy. *J Urol*. 2010 Jul;184(1):157-61. doi: 10.1016/j.juro.2010.03.033. Epub 2010 May 16.
- 176.- Hruza M, Bermejo JL, Flinspach B, Schulze M, Teber D, Rumpelt HJ, Rassweiler JJ. Long-term oncological outcomes after laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int*. 2013 Feb;111(2):271-80. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11317.x. Epub 2012 Jul 3. Review.

- 177.- C. Sánchez-Moreno , V. Kibanov-Solomonov , M. G. Sánchez-Castillo , G. Salazar-Castillo, H. Castañeda-Sánchez, R. A. Sánchez-Sánchez, E. Verduzco-Mora. Prostatectomía radical laparoscópica en Uro Clinic 2000. Doce años de experiencia. Revista Mexicana de Urología. Vol. 73. Núm. 05. Septiembre - Octubre 2013
- 178.- Guillonneau B, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris Experience. J Urol 2000 Feb;163(2):418-22.
- 179.- Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. N Engl J Med. 1985 20;312(25):1604-8
- 180.- Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. Urology. 2000;55:58---61.
- 181.- Kaul S, Savera A, Badani K, Fumo M, Bhandari A, Menon M. Functional outcomes and oncological efficacy of Vattikuti Institute prostatectomy with Veil of Aphrodite nerve sparing: An analysis of 154 consecutive patients. BJU Int. 2006;97:467---72
- 182.- . Potdevin L, Ercolani M, Jeong J, Kim IY. Functional and oncologic outcomes comparing interfascial and intrafascial nerve sparing in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomies. J Endourol. 2009;23:1479---84.
- 183.- . Tewari A, Srivasatava A, Menon M. A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: Experience in one institution. BJU Int. 2003;92: 205---10. 30.
- 184.- Van der Poel HG, de Blok W, Joshi N, Van Muilekom E. Preservation of lateral prostatic fascia is associated with urine continence after robotic-assisted prostatectomy. Eur Urol. 2009;55:892---900

- 185.- ALBERTSEN P, FRYBACK D, STORER B. "Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer". JAMA. 1995;247:626-631.
- 186.- MCNEAL J, VILLERS A, REDWINE E, FREIHA F, STAMEY T. "Histologic differentiation, cancer volume and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate". Cancer. 1990;66:1225-1233.
- 187.- LIN D, LANGE PH. "The epidemiology and natural history of prostate cancer". In Lepor H (ed) Prostatic Diseases WB Saunders Company. 2000:345-544.
- 188.- BERENQUER A, PAEZ A, LUJAN M. "Despistaje en carcinoma prostático". Tratado de Oncología Urológica, Tomo II, Capt 52. 2003:709-717
- 189.- GERBER G, CHODAK G. "Digital rectal examination in the early detection of prostate cancer". Urol Clin North Am. 1990;17(4):739-745.
- 190.- PARTIN A, YOO J, CARTER H, PEARSON J, CHAN D, EPSTEIN J, et al. "The use of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer". J Urol. 1993;150:110-114.
- 191.- Eastham JA, Kuroiwa K, Ohori M et al: Prognostic significance of location of positive margins in radical prostatectomy specimens. Urology 2007;70:965.
- 192.- BERENQUER A, PAEZ A, LUJAN M. "Despistaje en carcinoma prostático". Tratado de Oncología Urológica, Tomo II, Capt 52. 2003:709-717
- 193.- GERBER G, CHODAK G. "Digital rectal examination in the early detection of prostate cancer". Urol Clin North Am. 1990;17(4):739-745.

- 194.- Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL, Carlson RE, Rangel LJ, et al. The impact of positive surgical margins on mortality following radical prostatectomy during the prostate specific antigen era. *J Urol*. 2010 Mar;183(3):1003-9. Epub 2010 Jan 21.
- 195- Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol*. 2008 May;179(5 Suppl):S47-51.
- 196.- Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(5):1499-507
- 197.- Rosas-Nava JE, Herranz-Amo F, Paños-Fagundo EV, Lledó-García E, Verdú-Tartajo F, and Hernández-Fernández C. Value of positive resection margins in patients with pT2 prostate cancer. Implications for adjuvant treatment. *Actas Urol Esp*. 2011;35(5):272-6. Epub 2011 Mar 12.
- 198.- Chang SS and Cookson MS. Impact of positive surgical margins after radical prostatectomy. *Urology*. 2006 Aug;68(2):249-52.
- 199.- Epstein JI. Incidence and significance of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urol Clin North Am*. 1996;23(4):651-63.
- 200.- Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM, Miller DP, Yu J, et al. Impact of positive surgical margins on prostate cancer recurrence and the use of secondary cancer treatment: data from the CaPSURE database. *J Urol*. 2000;163(4):1171-7; quiz 1295.
- 201.- Blute ML, Bergstralh EJ, Iocca A, Scherer B, and Zincke H. Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy. *J Urol*. 2001;165(1):119-25.
- 202.- Mann MJ, DeCastro GJ, Desai M, Benson MC, and McKiernan JM. Predictive significance of surgical margin status after prostatectomy for

prostate cancer during the PSA era. *Urology*. 2008 Dec;72(6):1203-7. Epub 2008 Jul 31.

203.- Simon MA, Kim S and Soloway MS: Prostate specific antigen recurrence rates are low after radical retropubic prostatectomy and positive margins. *J Urol*. 2006;175(1):140-4; discussion 144-5.

204.- Eastham JA, Kuroiwa K, Ohori M, Serio AM, Gorbonos A, et al. Prognostic significance of location of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urology*. 2007;70(5):965-9.

205.- Pfitzenmaier J, Pahernik S, Tremmel T et al: Positive surgical margins after radical prostatectomy: do they have an impact on biochemical or clinical progression? *BJU Int* 2008; 102: 1413

206.- Sofer M, Hamilton-Nelson KL, Civantos F, Soloway MS. Positive surgical margins after radical retropubic prostatectomy: the influence of site and number on progression. *J Urol*. 2002;167(6):2453- 6.

207.- Blute, M. L., Bostwick, D. G., Bergstralh, E. J., Slezak, J. M., Martin, S. K., Amling, C. L. et al: Anatomic site-specific positive margins in organ confined prostate cancer and its impact on outcome after radical prostatectomy. *Urology*, 50: 733, 1997.

208.- Obek C, Sadek S, Lai S et al: Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: anatomic site-specific pathologic analysis and impact on prognosis. *Urology* 1999; 54: 682.

209.- Kordan Y, Salem S, Chang SS, Clark PE, Cookson MS, et al. Impact of positive apical surgical margins on likelihood of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*. 2009;182(6):2695- 701.

210.- Pettus JA, Weight CJ, Thompson CJ et al: Biochemical failure in men following radical retropubic prostatectomy: impact of surgical margin status and location. *J Urol* 2004; 172: 129.

- 211.- Watson RB, Civantos F, and Soloway MS. Positive surgical margins with radical prostatectomy: detailed pathological analysis and prognosis. *Urology*. 1996 Jul;48(1):80-90.
- 212.- Lowe, B. A. and Lieberman, S. F.: Disease recurrence and progression in untreated pathologic stage T3 prostate cancer: selecting the patients for adjuvant therapy. *J Urol*, 158:1452, 1997.
- 213.- Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, Vekemans K, et al. Identification of Patients With Prostate Cancer Who Benefit From Immediate Postoperative Radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 20;25(27):4178- 86.
214. - LONG, J.A. y cols.: "Evaluation of sexuality and erectile function of candidates for radical prostatectomy". *Prog. Urol*. 16:450, 2006.
- 215.- SALONIA, A. y cols.: "Baseline potency in candidates for bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy". *Eur. Urol*. 50:360, 2006.
- 216.- DUBBELMAN, Y.D.; DOHLE, G.R. y SCHRODER, F.H.: "Sexual function before and after radical retropubic prostatectomy: A systematic of prognostic indicators for a successful outcome". *Eur. Urol*. 50: 711; discussion 718, 2006.
- 217.- KUNDU, S.D. y cols.: "Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies". *J. Urol*. 172: 2227, 2004.
- 218.- PENSON, D.F. y cols.: "5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the prostate cancer outcomes study". *J. Urol*. 173:170, 2005.
- 219.- RABBANI, F. y cols.: "Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy". *J. Urol* 164:1929, 2000.
- 220.- QUINLAN, D.M. y cols.: "Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. *J. Urol*. 145: 998, 1991.

- 221.- CATALONA, W. J. y BASLER, J.W.: "Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy". J. Urol. 150:905, 1993.
- 222.- CATALONA, W.J. y cols.: "Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies". J. Urol. 162: 433, 1999.
223. -GEARY, E.S. y cols.: "Nerve sparing radical prostatectomy: a different view". J. Urol. 154:145, 1995.
- 224.- DESCAZEAUD, A.; DEBRE, B. y FLAM, T. A.: "Age difference between patient and partner is a predictive factor of potency rate following radical prostatectomy". J. Urol. 176:2594; discussion 2598., 2006.
- 225.- POTOSKY, A.L. y cols.: "Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study". J. Natl. Cancer Inst. 96: 1358, 2004.
- 226.-STANFORD, J. L. y cols.: "Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate CanceOutcomes Study". Jama 283:354, 2000.
- 227.- CURTO, F. y cols.: "Nerve sparing laparoscopic radical prostatectomy: our technique". Eur. Urol. 49:344, 2006.
- 228.- GUILLONNEAU, B. y cols.: "Laparoscopic radical prostatectomy: assessment after 550 procedures". Crit Rev Oncol Hematol. 43:123, 2002.
- 229.- RASSWEILER, J. y cols.: "Laparoscopic radical prostatectomy: functional and oncological outcomes". Curr. Opin. Urol. 14:75, 2004.
- 230.- RASSWEILER, J. y cols.: "Laparoscopic radical prostatectomy: the experience of the German Laparoscopic Working Group. Eur Urol. 49: 113, 2006.

- 231.- SALOMON, L. y cols.: "Urinary continence and erectile function: a prospective evaluation of functional results after radical laparoscopic prostatectomy". Eur. Urol. 42:338, 2002.
- 232.- LINK, R.E. y cols.: "Making ends meet: a cost comparison of laparoscopic and open radical retropubic prostatectomy". J. Urol. 172:269, 2004.
- 233- ROUMEGUERE, T. y cols.: "Radical prostatectomy: a prospective comparison of oncological and functional results between open and laparoscopic approaches". World J. Urol. 20: 360, 2003.
- 234.-ANASTASIADIS, A. G. y cols.: "Radical retropubic versus laparoscopic prostatectomy: a prospective comparison of functional.Urology. 62: 292, 2003.
- 235.- SALOMON, L. y cols.: "Open versus laparoscopic radical prostatectomy: part I". BJU Int. 94: 17. 238, 2004.
- 236.- EASTHAM, J. A. y cols.: "Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy". J. Urol. 156:1707, 1996.
- 237.- HSU, E.I.; HONG, E.K. y LEPOR, H.: "Influence of body weight and prostate volume on intraoperative, perioperative, and postoperative outcomes after radical retropubic prostatectomy". Urology 61: 601, 2003.
- 238.- RODRIGUEZ, E.; SKARECKY, D.W. y AHLERING, T.E.: "Post-robotic prostatectomy urinary continence: characterization of perfect continence versus occasional dribbling in pad-free men". Urology 67: 785, 2006.
- 239.- LICHT, M.R. y cols.: "Impact of bladder neck preservation during radical prostatectomy on continence and cancer control". Urology 44: 883, 1994.
- 240.- MYERS, R. P. y cols.: "Puboperineales: muscular boundaries of the male urogenital hiatus in 3D from magnetic resonance imaging". J. Urol. 164: 1412, 2000.

- 241.- JOHN, H. y cols.: "Evidence of trigonal denervation and reinnervation after radical retropubic prostatectomy. J Urol. 165: 111, 2001.
- 242.- TAKENAKA, A. y cols.: "Preservation of the Puboprostatic Collar and Puboperineoplasty for Early Recovery of Urinary Continence after Robotic Prostatectomy: Anatomic Basis and Preliminary Outcomes. Eur Urol, 2006.
- 243.- SAKAI, I. y cols.: "Intussusception of the bladder neck does not promote early restoration to urinary continence after non-nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. Int J Urol. 12: 275, 2005.26.
- 244.- VAN RANDENBORGH, H. y cols.: "Improved urinary continence after radical retropubic prostatectomy with preparation of a long, partially intraprostatic portion of the membranous urethra: an analysis of 1013 consecutive cases". Prostate Cancer Prostatic Dis. 7: 253, 2004.
- 245.- STEINER, M.S.; MORTON, R.A. y WALSH, P.C.: "Impact of anatomical radical prostatectomy on urinary continence. J. Urol. 145: 512; discussion 514, 1991.
- 246.- STEINER, M.S.: "The puboprostatic ligament and the male urethral suspensory mechanism: an anatomic study". Urology, 44: 530, 1994.
- 247.- HOLLABAUGH, R.S. Jr. y cols.: "Preservation of putative continence nerves during radical retro pubic prostatectomy leads to more rapid return of urinary continence". Urology, 51: 960, 1998.
- 248.- O'DONNELL, P. D. y FINAN, B.F.: "Continence following nerve-sparing radical prostatectomy". J. Urol. 142: 1227; discussion 1229, 1989.
- 249.- JT, W. y M. JE, "Comparision of patients ánd physicians rating of urinary incontinence following radical prostatectomy". Semin Urol Oncol 18: 76, 2000.
- 250.- MS, L., H. RD, AND F. A, "Quality of life outcomes in men treated for localized prostate cancer". JAMA 273:129, 1995.

- 251.- TWISS, C.; SLOVA, D. y LEPOR, H.: "Outcomes for men younger than 50 years undergoing radical prostatectomy". *Urology* 66:141, 2005.
- 252.- SARANCHUK, J.W. y cols.: "Achieving optimal outcomes after radical prostatectomy". *J. Clin. Oncol.* 23: 4146, 2005.
- 253.- BIANCO, F.J. Jr.; SCARDINO, P.T. y EASTHAM, J.A.: "Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta")". *Urology*, 66: 83 2005.
- 254.- BIANCO, F.J., Jr. y cols.: "Variations among high volume surgeons in the rate of complications after radical prostatectomy: further evidence that technique matters". *J. Urol.* 173: 2099, 2005.