

**UNIVERSIDAD DE BARCELONA**

**Facultad de Medicina**

**Departamento de Cirugía**

**CARCINOMA PROSTÁTICO T1c:  
ANÁLISIS CLÍNICO Y ANATOMOPATOLÓGICO  
DE 202 CASOS TRATADOS CON  
PROSTATECTOMÍA RADICAL**

**TESIS DOCTORAL**

**Presentada por:**

**Santiago Arbeláez Arango**

**Dirigida por el Doctor:**

**Fernando Aguiló Lúcia**

**Barcelona, noviembre de 2003**

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Doctor Fernando Aguiló Lúcia, Jefe Clínico del Hospital Universitario de Bellvitge, y Director de la Tesis, por el apoyo, guía y ánimo constante durante la realización de la misma.

Al Doctor Enric Condom Mundó por la orientación en lo referente a anatomía patológica, y por su esmerada dedicación a la valoración extra asistencial de biopsias de próstata y especímenes de prostatectomía radical, necesarias para esta Tesis. Sin su especial colaboración no se habría llevado a cabo este proyecto.

Al Doctor Narcis Serrallach y demás miembros del Servicio de Urología del Hospital Universitario de Bellvitge, que de múltiples formas cooperaron en la realización de esta Tesis.

Al Doctor Sergio Morchón por su colaboración en los aspectos estadísticos.

A la Sra. Amalia Arregui y demás Secretarias del Servicio de Urología por su colaboración en la consecución de historias clínicas e información de los pacientes.

Al Doctor Octavio Arango Toro, por su ayuda en general, y por las múltiples ideas aportadas.

A Margarita Rosa mi esposa, por su constante apoyo, paciencia y especial cooperación en la gestión de la base de datos.

## ÍNDICE

---

1	INTRODUCCIÓN.....	12
1.1	Evolución Histórica.....	12
1.2	Epidemiología del Carcinoma de Próstata.....	21
1.2.1	Incidencia.....	21
1.2.2	Mortalidad.....	23
1.3	Detección precoz del carcinoma de próstata.....	24
1.4	Biopsia de Próstata.....	27
1.5	Anatomopatología del carcinoma de próstata.....	30
1.5.1	Distribución zonal de la próstata.....	30
1.5.2	Graduación de Gleason.....	32
1.5.3	PIN de alto grado.....	37
1.5.4	Invasión perineural.....	38
1.5.5	Invasión linfvascular.....	38
1.5.6	Extensión extraprostática.....	39
1.5.7	Margen quirúrgico positivo.....	39
1.5.8	Volumen y localización tumoral.....	40
2	HIPÓTESIS.....	43
3	OBJETIVOS.....	46
3.1	Objetivo Principal.....	46
3.2	Objetivos Específicos.....	46
4	MATERIAL Y MÉTODO.....	49
4.1	Tipo de Estudio.....	49
4.2	Selección de la Muestra.....	49
4.3	Obtención de Datos.....	50
4.3.1	Información general y laboratorio.....	50
4.3.2	Lectura de las biopsias.....	50
4.3.3	Lectura del espécimen de prostatectomía radical.....	51
4.4	Procesamiento anatomopatológico del material para estudio.....	51
4.4.1	Procesamiento de las biopsias prostáticas.....	51
4.4.2	Procesamiento de la pieza de prostatectomía radical.....	52
4.4.3	Procesamiento de los ganglios linfáticos.....	58
4.5	Manejo de datos y metodología estadística.....	59
4.6	Grupos de análisis.....	60
5	RESULTADOS.....	63
5.1	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL TOTAL DE CASOS INCLUIDOS EN LA SERIE.....	63
5.1.1	Distribución por edad de los 202 casos incluidos en la serie.....	65
5.1.2	Valor de PSA en los 202 casos incluidos en la serie.....	66
5.1.3	Intervalo Biopsia-Prostatectomía Radical de los 202 casos incluidos en la serie.....	67
5.1.4	Sesiones de biopsia para llegar al diagnóstico de los 202 casos incluidos en la serie.....	68

---

5.1.5	Relación entre el número de sesiones de biopsia para llegar al diagnóstico y el estadio tumoral de los 202 casos incluidos en la serie.....	70
5.1.6	Número de cilindros obtenidos en los 130 casos en que se revisó la biopsia.....	70
5.1.7	Número de cilindros positivos en los 130 casos en que se revisó la biopsia.....	72
5.1.8	Distribución según el lado de la biopsia positiva en los 130 casos en que se revisó la biopsia. ....	74
5.1.9	Valor de Gleason en la biopsia de los 130 casos en que ésta se revisó. ....	75
5.1.10	Migración del valor de Gleason biopsia – prostatectomía radical de los 130 casos en que se revisó la biopsia. ....	76
5.1.11	Invasión perineural en la biopsia de los 130 casos en que ésta se revisó. ....	78
5.1.12	Invasión linfovascular en la biopsia de los 130 casos en que ésta se revisó. ....	79
5.1.13	Presencia de PIN de alto grado en la biopsia de los 130 casos en que ésta se revisó. ....	80
5.1.14	Peso de los especímenes de prostatectomía radical de los 202 casos incluidos en la serie.....	81
5.1.15	Distribución del valor de Gleason de los 202 casos incluidos en la serie.....	82
5.1.16	Número de focos tumorales macroscópicos en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos incluidos en la serie.....	83
5.1.17	Diámetro tumoral máximo en el espécimen prostatectomía radical de los 202 casos incluidos en la serie. ....	85
5.1.18	Lateralidad tumoral de los 202 casos incluidos en la serie.....	87
5.1.19	Número de casos con margen quirúrgico positivo de los 202 pacientes incluidos en la serie. ....	89
5.1.20	Relación entre margen quirúrgico positivo y estadio tumoral en los 202 casos incluidos en la serie. ....	90
5.1.21	Invasión perineural en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos incluidos en la serie. ....	90
5.1.22	Invasión linfovascular en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos incluidos en la serie. ....	92
5.1.23	Presencia de PIN de alto grado en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos incluidos en la serie. ....	93
5.1.24	Afectación capsular en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos incluidos en la serie. ....	94
5.1.25	Extensión extraprostática en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos incluidos en la serie. ....	95
5.1.26	Extensión extraprostática por zonas en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos incluidos en la serie.....	96
5.1.27	Distribución por estadio pT en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos incluidos en la serie. ....	98
5.1.28	Distribución pN en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos incluidos en la serie.....	99

---

5.2	ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE LOS CASOS CON TUMOR ORGANOCONFINADO O NO ORGANO- CONFINADO.....	101
5.2.1	Valor de PSA en los 202 casos analizados según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.....	103
5.2.2	Valor de Gleason en las 130 biopsias revisadas según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado. ....	104
5.2.3	Número de cilindros positivos en las 130 biopsias revisadas según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.....	105
5.2.4	Invasión perineural en las 130 biopsias revisadas según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado. ....	105
5.2.5	Presencia de PIN de alto grado en las 130 biopsias revisadas según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.....	106
5.2.6	Valor de Gleason en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos analizados según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.....	107
5.2.7	Número de focos tumorales macroscópicos en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos analizados según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado. ....	109
5.2.8	Diámetro tumoral máximo en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos analizados según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.....	110
5.2.9	Invasión perineural en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos analizados según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.....	110
5.2.10	Presencia de PIN de alto grado en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos analizados según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.....	112
5.2.11	Presencia de margen quirúrgico positivo en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos analizados según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.....	112
5.2.12	Distribución pN de los 202 casos analizados según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.....	113
5.3	ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE LOS CASOS DE LOCALIZACIÓN ANTERIOR, POSTERIOR O SIMÉTRICA DEL TUMOR.....	115
5.3.1	Distribución de los 202 casos según localización del tumor respecto al eje longitudinal de la uretra.....	117
5.3.2	Distribución por edad de los 202 casos según localización del tumor.....	118
5.3.3	PSA de los 202 casos según localización del tumor.....	119
5.3.4	Intervalo Biopsia-Prostatectomía Radical de los 202 casos según localización del tumor. ....	121
5.3.5	Sesiones de biopsia de los 202 casos para llegar al diagnóstico según la localización del tumor. ....	122
5.3.6	Valor de Gleason de las 130 biopsias revisadas según la localización del tumor. ....	124
5.3.7	Cilindros obtenidos y cilindros positivos en las 130 biopsias revisadas según la localización del tumor. ....	125

5.3.8	Invasión perineural en las 130 biopsias revisadas según la localización del tumor. ....	127
5.3.9	Invasión linfovascular en las 130 biopsias revisadas según la localización del tumor. ....	127
5.3.10	Presencia de PIN en las 130 biopsias revisadas según la localización del tumor. ....	128
5.3.11	Peso del espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos analizados según la localización del tumor. ....	129
5.3.12	Número de focos tumorales macroscópicos en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos analizados según la localización del tumor. ....	130
5.3.13	Diámetro tumoral máximo en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos analizados según la localización del tumor.....	131
5.3.14	Distribución del valor de Gleason en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos analizados según la localización del tumor. ....	133
5.3.15	Presencia de margen quirúrgico positivo en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos analizados según la localización del tumor. ....	134
5.3.16	Invasión perineural en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos analizados según la localización del tumor. ....	135
5.3.17	Invasión linfovascular en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos analizados según la localización del tumor. ....	136
5.3.18	Presencia de PIN en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos analizados según la localización del tumor. ....	137
5.3.19	Afectación capsular de los 202 casos analizados según la localización del tumor. ....	138
5.3.20	Extensión extraprostática por zonas de los 202 casos analizados según la localización del tumor. ....	139
5.3.21	Distribución pT de los 202 casos analizados según la localización del tumor.....	141
5.3.22	Distribución pN de los 202 casos analizados según la localización del tumor.....	142
5.4	<b>ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE LOS CASOS CON GLEASON 7 EN EL ESPÉCIMEN DE PROSTATECTOMÍA RADICAL SEGÚN FUE EL PATRÓN 3+4 Ó 4+3.....</b>	<b>144</b>
5.4.1	Número de casos con valor de Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical y distribución según fue el patrón 3+4 ó 4+3.....	146
5.4.2	Distribución por edad de los 117 casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical, según fue el patrón 3+4 ó 4+3.....	147
5.4.3	Valores de PSA de los 117 casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical, según fue el patrón 3+4 ó 4+3.....	148
5.4.4	Sesiones de biopsia para llegar al diagnóstico de los 117 casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical, según fue el patrón 3+4 ó 4+3. ....	149

5.4.5	Valor de Gleason de las 73 biopsias revisadas según fue el patrón 3+4 ó 4+3.....	150
5.4.6	Número de cilindros obtenidos y número de cilindros positivos en las 73 biopsias revisadas según fue el patrón 3+4 ó 4+3.....	151
5.4.7	Presencia de invasión perineural en las 73 biopsias revisadas según fue el patrón 3+4 ó 4+3. ....	152
5.4.8	Presencia de invasión linfovascular en las 73 biopsias revisadas según fue el patrón 3+4 ó 4+3. ....	153
5.4.9	Presencia de PIN de alto grado en las 73 biopsias revisadas según fue el patrón 3+4 ó 4+3. ....	154
5.4.10	Peso de los 117 especímenes de prostatectomía radical con Gleason 7, según fue el patrón 3+4 ó 4+3. ....	154
5.4.11	Número de focos tumorales macroscópicos de los 117 casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical, según fue el patrón 3+4 ó 4+3. ....	156
5.4.12	Diámetro tumoral máximo de los 117 casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical, según fue el patrón 3+4 ó 4+3.....	156
5.4.13	Distribución anterior-posterior del tumor de los 117 casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical, según fue el patrón 3+4 ó 4+3. ....	158
5.4.14	Presencia de PIN de alto grado, invasión perineural e invasión vasculolinfática de los 117 casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical, según fue el patrón 3+4 ó 4+3.....	159
5.4.15	Presencia de margen quirúrgico positivo de los 117 casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical, según fue el patrón 3+4 ó 4+3. ....	160
5.4.16	Afectación capsular de los 117 casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical, según fue el patrón 3+4 ó 4+3.....	161
5.4.17	Extensión extraprostática por zonas de los 117 casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical, según fue el patrón 3+4 ó 4+3.....	162
5.4.18	Distribución pT de los 117 casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical, según fue el patrón 3+4 ó 4+3.....	163
5.4.19	Distribución pN de los 117 casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical, según fue el patrón 3+4 ó 4+3.....	165
5.5	ANÁLISIS COMPARATIVO DEL VALOR DE GLEASON ASIGNADO A LAS BIOPSIAS POR EL UROPATÓLOGO Y EL ANATOMOPATÓLOGO NO ESPECIALIZADO. ....	166
5.6	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS CASOS CON TUMOR NO SIGNIFICATIVO (Diámetro Tumoral Máximo <1 cm).....	168
6	DISCUSIÓN.....	170
6.1	Apreciación general del carcinoma de próstata.....	170
6.2	Limitación del estudio. ....	174
6.3	Edad en el grupo total de pacientes y en los subgrupos de estudio.....	175
6.4	Distribución del tumor respecto al eje longitudinal de la uretra.....	175

---

6.5	PSA diagnóstico en el grupo total de pacientes y en los subgrupos de estudio.....	176
6.6	Intervalo de tiempo entre las biopsias diagnósticas y la prostatectomía radical. ....	177
6.7	Rentabilidad de las biopsias en el grupo total de pacientes y subgrupos estudiados. ....	178
6.8	Resultado de la lectura de las biopsias por el uropatólogo y los anatomopatólogos no especializados.....	180
6.9	Valor de Gleason en las biopsias y en el espécimen de prostatectomía radical, en el grupo total de casos y subgrupos estudiados. ....	183
6.10	Presencia de invasión perineural, invasión linfovascular y PIN de alto grado en las biopsias y en el espécimen de prostatectomía radical, en el grupo total de pacientes y subgrupos estudiados. ....	186
6.11	Peso del espécimen de prostatectomía radical en el grupo total de pacientes y subgrupos estudiados. ....	189
6.12	Número de focos tumorales en el grupo total de pacientes y subgrupos estudiados. ....	189
6.13	Diámetro tumoral máximo en el grupo total de pacientes y subgrupos estudiados. ....	190
6.14	Tumor no significativo (Diámetro tumoral máximo inferior a 1,0 cm) en el grupo total de pacientes y subgrupos estudiados. ....	192
6.15	Afectación de la cápsula prostática por el tumor en el grupo total de pacientes y subgrupos estudiados. ....	194
6.16	Extensión extraprostática del tumor en el grupo total de pacientes y subgrupos estudiados. ....	194
6.17	Presencia de margen quirúrgico positivo en el grupo total de pacientes y subgrupos estudiados. ....	195
6.18	Aplicación de las Tablas de Partin a nuestra serie.....	198
6.19	Estadio tumoral en el grupo total de pacientes y subgrupos estudiados.....	199
6.20	Estadio ganglionar en el grupo total de pacientes y subgrupos estudiados. ....	201
7	CONCLUSIONES.....	205
8	BIBLIOGRAFÍA .....	209

# **1. INTRODUCCIÓN**

## 1.1 Evolución Histórica.

En 1538 se contaba ya con el calendario Juliano que actualmente usamos, las batallas se libraban con artillería gracias a los avances de los hermanos Bureau al servicio del rey Carlos VII (1439), Johannes Gutenberg ya había diseñado los tipos móviles de la imprenta y se imprimían libros (1453), Colón ya había descubierto América (1492), Magallanes había circunnavegado el globo (1523) y Nicolás Copérnico trabajaba en su *De revolutionibus orbium coelestium* en donde proponía la teoría heliocéntrica. Ya la senda de la medicina había pasado por Aristóteles, Hipócrates y Avicena, y en secreto se liberaba de lo prescrito por Galeno gracias a las disecciones a escondidas hechas por Leonardo daVinci (1452-1519)<sup>1</sup>.

Fue en este año, 1538, cuando Andreas Vesalio (1514-1564) que en Padua se había apartado de lo tradicional y se había dedicado a realizar disecciones de cadáveres humanos, publicó las *Seis tablas anatómicas (Tabulae Anatomicae Sex)*, en donde por primera vez se dibujaba la próstata (Imagen 1)<sup>2,3</sup>. Durante 1588 el médico anatomista español Francisco Díaz (1530-1590), considerado el autor del primer texto especializado en urología, publica el "*Tratado de todas las enfermedades de los riñones, vejiga, y carnosidades de la verga, y urina*"<sup>4</sup>. En 1611 Casper Bartholin llama por primera vez a esta glándula próstata, derivado del griego *prostatitis* que quiere decir "estar por delante", "guardián", haciendo referencia a la localización anatómica respecto a la vejiga<sup>5</sup>. En los siguientes dos siglos se empieza a hacer la asociación entre próstata y obstrucción, dando ello lugar a la aparición de múltiples procedimientos para tratar de vencer la "carnosidad del cuello".



Con la introducción de la anestesia en 1846 por William Morton y los principios de la asepsia y antisepsia por Ignaz Semmenlweis en 1861 y Sir Joseph Lister en 1867, se avanzó inmensamente en el terreno quirúrgico.

En 1853 Adams, cirujano del Hospital de Londres, presenta en una conferencia el primer caso de carcinoma de próstata diagnosticado histológicamente en la autopsia, correspondió a un paciente de 59 años que murió tres años después del inicio de los síntomas. En su charla, Adams se refirió al caso como “una enfermedad muy rara”<sup>7</sup>.

Goodfellow, en 1891, realiza la primera prostatectomía perineal a ciegas; en 1895 Fuller publica un informe sobre la primera enucleación prostática suprapúbica.

Harrison en 1896 escribió: “El cáncer de próstata progresivo, que simula la hipertrofia prostática, es mucho más frecuente de lo que se cree”<sup>3</sup>.

En 1900 Freyer presenta su nueva técnica de enucleación prostática, sin darle ningún crédito a Fuller y Guiteras. Proust, en 1901, describe la prostatectomía perineal “no a ciegas”. En 1905 Hugh Hampton Young<sup>8</sup> publica la primera prostatectomía perineal realizada por un supuesto proceso maligno, técnica que se populariza en América.

En 1915 Lewisohn introduce la transfusión sanguínea, elemento indispensable en la carrera quirúrgica de la próstata y en 1928 Fleming descubre accidentalmente la acción antibacteriana del *Penicilium notatum*, con lo que da origen a la era antibiótica.

Gutman y Gutman<sup>9</sup> presentan en 1938 su trabajo clásico en el que explican la función de la fosfatasa ácida en el carcinoma de próstata metastásico y su posible utilidad como marcador tumoral.

En 1941 Charles Brenton Huggins y Hodges demuestran en un modelo canino que mediante la castración quirúrgica o la utilización de dietilelbestrol (DES) mejora la sintomatología del carcinoma de próstata<sup>10,11</sup>, valiéndole esto el Premio Nobel de Medicina y Fisiología a Huggins en 1966.

Salvador Gil Vernet, en 1944, describe las estructuras neurovasculares que corren a lo largo de las porciones laterales de la próstata, explica su origen en el plexo hipogástrico y su importancia como responsables de la inervación del esfínter externo de la uretra, así como su importancia por contener los nervios erectores.

En 1945 Terence Millin<sup>12</sup> publica su técnica retropúbica para la adenomectomía prostática, que permitió tomar confianza en un terreno anatómico difícil y abrió las puertas a la prostatectomía radical.

Joseph Memmelaar<sup>13</sup>, en 1949, publica en el Journal of Urology con unos clarísimos esquemas la aproximación retropúbica para la prostatovesicuclectomía total, sin grandes cambios respecto a la que años después popularizará Patrick C. Walsh.

Arnheim<sup>14</sup> en 1948 presenta los resultados del análisis de 21.718 autopsias, en las que encontró 176 carcinomas de próstata, de los cuales 37 casos fueron hallazgo incidental. En su trabajo se planteaban dos grandes hitos que han estimulado inmensamente el campo investigativo en este tema. El primero era el hallazgo sorprendente de que la distribución por edades de los enfermos muertos por carcinoma de próstata era la misma de aquellos en que el carcinoma fue hallazgo incidental, por lo que Arnheim escribió: “Obviamente, algún otro factor distinto a la duración de la enfermedad hace que el carcinoma de próstata sea letal en unos individuos y no en otros”. El segundo, es que de los pacientes muertos por el carcinoma, en una tercera parte no se evidenciaron metástasis, hecho que motiva a Arnheim a escribir: “...entonces, el pésimo pronóstico del carcinoma de próstata no es debido sólo a las metástasis, sino a que el diagnóstico precoz es difícil, ya que dependemos principalmente de la palpación”.

El optimismo generado por la terapia estrogénica, el escaso número de pacientes con neoplasia órgano confinada en el momento de la cirugía (Lowsley en 1944 estima que el 95% de los carcinomas de próstata son inoperables en el momento del diagnóstico<sup>15</sup>), las complicaciones inherentes a la técnica tales como hemorragia, incontinencia y fístulas, las dificultades propias de la anatomía pélvica y los malos resultados en cuanto a pronóstico oncológico, hacen que la agresividad quirúrgica para el tratamiento del carcinoma de próstata se vea estancada en los años siguientes hasta la aparición de

elementos que promovieran la detección precoz, facilitaran la técnica o disminuyeran las complicaciones.

En 1956 Fey en su tratado *Traité de technique chirurgicale* escribió acerca de la prostatectomía para el tratamiento del carcinoma de próstata: “Esta operación ideal, es prácticamente impracticable, y ha sido casi olvidada en Francia, a pesar del ejemplo de los americanos con Young y de los españoles con Salvador GilVernet, quienes la siguen haciendo con excelentes resultados”<sup>16</sup>.

A pesar de lo difícil que es poder operar a tiempo, los beneficios de una actuación oportuna quedan demostrados en 1968 en un trabajo de Jewett<sup>17</sup>, en el que encontró que la sobrevida de los pacientes sometidos a una prostatectomía radical y que tuvieron enfermedad órgano confinada, fue similar a la de los controles que no tenían cáncer.

Barns<sup>18</sup>, en 1969, publica los resultados del análisis de sobrevida de 86 pacientes con carcinoma de próstata clínicamente localizado en quienes se hizo tratamiento conservador, encontrando que a los 10 años había sobrevivido el 50% y que a los 15 años había sobrevivido sólo el 30% de los pacientes. Barnes encontró que dos terceras partes de los pacientes habían muerto por causas médicas distintas al carcinoma de próstata, con lo que propuso que el carcinoma de próstata progresa lentamente y que el tratamiento para enfermos con una esperanza de vida inferior a diez años debe ser conservador.

En 1976, Andrew V. Schally<sup>19</sup> publica los resultados en el campo de la castración química mediante la utilización de los análogos LHRH, trabajo que en parte contribuyó a que se le otorgara el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1977.

La primera luz para salir del atolladero en que se encontraba temporalmente inmersa la patología oncológica prostática está escrita en 1970 en el *Journal of Reproduction and Fertility* y en el *Journal of Immunology*, donde Richard Ablin y su grupo<sup>20,21</sup> describen el antígeno específico de próstata (PSA, por sus siglas en Inglés), cuya descripción inicial es a veces erróneamente atribuida a Wang por su artículo publicado en 1979 en *Investigative Urology*<sup>22</sup>. Posteriormente Hara<sup>23</sup> describe el PSA en líquido seminal, de donde Li y Berling<sup>24</sup> lo purifican en 1973, en 1980 Papsidero y cols.<sup>25</sup> aíslan el PSA en

suero. Finalmente, en 1987 Stamey<sup>26</sup> y su grupo publican los hallazgos referentes a la utilización del PSA como un marcador efectivo en el carcinoma de próstata, tanto para la detección precoz como para el seguimiento.

Gleason<sup>27</sup> en 1974 asienta las bases para la histopatología moderna del carcinoma de próstata. Migra del parámetro celular individual utilizada hasta el momento, a la descripción del grado de diferenciación de la arquitectura glandular, describiendo cinco patrones que se ven con frecuencia en el carcinoma de próstata, la suma de los dos más representativos determina el grado Gleason.

Como solución al problema del sangrado durante la prostatectomía radical, en 1979 Reiner y Walsh<sup>28</sup> publican la técnica que permite el control del complejo venoso dorsal y plexo de Santorini durante la prostatectomía radical. Posteriormente, en 1982 y 1983, Walsh, Donker y Lepor<sup>29,30</sup> publican dos trabajos en los que presentan la técnica de prostatectomía radical retropúbica con preservación de bandeletas y es a partir de aquí que la técnica se populariza primero en los Estados Unidos y después a nivel mundial.

John E. McNeal<sup>31,32,33</sup> en 1988 describe la distribución de 104 carcinomas de próstata, de acuerdo a la anatomía zonal de la próstata que había propuesto en 1972, dejando en claro que aproximadamente el 68% de los tumores se originan en la región periférica, el 24% en la zona transicional y 8% en la zona central.

Oesterling<sup>34</sup>, en 1987, estudiando 275 pacientes, utiliza los elementos disponibles: Estadio clínico, fosfatasa ácida y valor de Gleason preoperatorio, para tratar de predecir aquellos con enfermedad órgano confinada.

En 1989 Kathryn K. Hodge<sup>35,36</sup> aporta otro elemento clave en el estudio del carcinoma de próstata al unir dos herramientas como son la ecografía transrectal y la aguja “Tru-cut” (Travenol Laboratories, Inc., Deerfield, Illinois) con resorte. Inicialmente encontró que de 251 pacientes con tacto rectal anormal el 90% de los nódulos palpables tenían características hipoeoicas en la ecografía, y que de estos nódulos el 66% contenían cáncer, además, de 43 pacientes que habían tenido previamente una biopsia negativa guiada digitalmente, ahora 23 (53%) fueron positivos para carcinoma. Posteriormente, al comparar en 136 pacientes con tacto anormal la toma de biopsias dirigidas hacia

nódulos hipoecoicos contra las biopsias aleatorias por sextante, encontró que de los 83 carcinomas diagnosticados, el esquema por sextante detectó el 94%, un 9% más que lo detectado por la biopsia dirigida solo al nódulo hipoecoico. Con ello quedaron claras las ventajas de la biopsia transrectal de próstata ecoguiada y la toma de biopsias aleatorias desde el ápex hacia la base en la zona periférica y central de ambos lóbulos prostáticos.

Cada vez la historia de la cirugía y el carcinoma de próstata van estrechando el cerco, seleccionando pacientes en los que la actuación quirúrgica tiene sentido, ya sea para prevenir la muerte específica por carcinoma de próstata o por las metástasis de este. Disponiendo ya de un método de detección precoz como el PSA, de un sistema de biopsias transrectales ecoguiadas, de un esquema de valoración histológica que permite tipificar los distintos patrones de la histología tumoral, y de una técnica quirúrgica popularizada y segura para la prostatectomía radical, el tratamiento del carcinoma de próstata dio un cambio radical a nivel mundial.

William J. Catalona<sup>37</sup>, en 1993, publica un artículo en que explica como la proporción de pacientes con tumores localizados se duplica cuando se utiliza el tacto rectal y el PSA para el diagnóstico, al compararlo con pacientes de igual edad en quienes sólo se utiliza el tacto rectal, quedando claro así como la utilización del PSA permite adelantarse varios años a la aparición de signos clínicos en el carcinoma de próstata.

Alan W. Partin<sup>38</sup>, en 1993, publica un artículo similar al que años antes había publicado Oesterling para predecir el estadio patológico final en pacientes con carcinoma de próstata localizado, utilizando para ello el estadio clínico, el PSA y el valor de Gleason. Con el análisis de 703 pacientes con cáncer de próstata localizado, Partin construye el primer nomograma para la predicción del estadio patológico final. Posteriormente, en 1997, Partin y Cols.<sup>39</sup>, evolucionan juntando la casuística de tres centros hasta lograr un total de 4.133 pacientes que fueron sometidos a prostatectomía radical por carcinoma localizado. Con los datos obtenidos se construyeron los nomogramas que hoy se conocen como “Tablas de Partin” y que se utilizan ampliamente durante el planteamiento terapéutico en el carcinoma de próstata.

En 1996 Morote y Cols.<sup>40</sup>, demuestran la utilidad de la utilización conjunta del PSA total y libre para evitar hasta un 27% de biopsias prostáticas negativas.

Mediante la utilización de las herramientas anteriormente descritas, se intenta mejorar el diagnóstico, y al mismo tiempo detectar aquellos enfermos con patología confinada sólo a la próstata.

El carcinoma de próstata es una patología que se puede entender como un proceso continuo, desde que inicialmente está localizado a la próstata, hasta que se exterioriza y finalmente hasta que se hace insensible al bloqueo hormonal. Es lógico pensar que si se actúa oportunamente en el inicio de la enfermedad, se podrá obtener un resultado curativo que permita al enfermo vivir más y mantener su calidad de vida o mejorarla. Sobre este precepto se han desarrollado todos los programas de detección precoz y todas las técnicas terapéuticas para tumores organoconfinados, incluida la prostatectomía radical dentro de ellas. Pero el hecho de que exista una alta incidencia de carcinoma de próstata según estudios de autopsias y menor incidencia de varones con manifestaciones clínicas de la enfermedad, es clara evidencia de que algunas personas cumplirán el antiguo dicho de que “se vive con el cáncer de próstata, pero no se muere a causa suya”. El primer trabajo que confirma la efectividad de la prostatectomía radical es el de Holmberg y cols<sup>41</sup>. quienes distribuyeron aleatoriamente 695 hombres con cáncer de próstata clínicamente localizado en dos grupos, en uno se hizo solamente vigilancia y en el otro, los pacientes se sometieron a prostatectomía radical. Después de ocho años de seguimiento, los resultados demostraron que el grupo sometido a cirugía presentó menor mortalidad cáncer específica y menor posibilidad de desarrollar metástasis a distancia.

Actualmente son muchas las alternativas terapéuticas con intención curativa frente al carcinoma de próstata clínicamente localizado: Prostatectomía radical abierta o laparoscópica, radioterapia externa, braquiterapia, crioterapia etc. Si bien con las herramientas de que disponemos para la detección precoz del cáncer de próstata, cada vez podemos actuar más oportunamente con la intención de mejorar los resultados, todavía nos encontramos con que los hallazgos tras la cirugía son a veces heterogéneos. Algunos pacientes teniendo similares características clínicas en cuanto a edad, PSA,

características de las biopsias, tienen finalmente resultados completamente dispares en la pieza quirúrgica y por lo tanto distinto pronóstico.

Disponiendo ya de métodos de detección precoz, y disponiendo de una técnica hoy en día segura como es la prostatectomía radical, el próximo objetivo de la urología es detectar aquellos pacientes que se van a beneficiar completamente de la técnica y tratar de evitar aplicar ésta en aquellos que solamente se perjudicarán por sus complicaciones y efectos secundarios sin obtener el beneficio curativo.

Desde el punto de vista académico e investigativo, la prostatectomía radical tiene una ventaja sobre las demás técnicas terapéuticas para el carcinoma de próstata clínicamente localizado, y es el poder disponer del espécimen quirúrgico, pudiendo saber con certeza las características anatomopatológicas. Por lo tanto, el estudio de la pieza permitirá identificar características que interpretadas con la información clínica del diagnóstico y las biopsias, permitirá ampliar el conocimiento en esta interesante patología.

## **1.2 Epidemiología del Carcinoma de Próstata.**

### **1.2.1 Incidencia.**

La epidemiología del carcinoma de próstata ha sido uno de los aspectos más difíciles de estudiar hasta la fecha, dados los múltiples virajes que se han dado en cuanto a diagnóstico tales como la utilización o no del PSA como método de detección precoz y a la gran variedad de tratamientos que se han ido aplicando a las distintas subpoblaciones en relativamente poco tiempo. Igualmente, los sistemas de registro no son homogéneos en los distintos países y muchos de los datos se han basado en estimaciones.

La probabilidad de desarrollar un carcinoma de próstata aumenta con la edad, siendo infrecuente antes de los 50 años, aumentando rápidamente después de esta edad, estimándose en un 17% (uno de cada 6 hombres) la posibilidad de desarrollarlo a lo largo de la vida, y en un 3% (uno de cada 30 hombres) la posibilidad de morir a causa de este<sup>42</sup>. En un estudio de autopsias se encontraron focos microscópicos de carcinoma prostático y de neoplasia intraepitelial de alto grado en el 29% de los hombres entre 30 y 40 años, y en el 64% de los hombres entre 60 y 70 años<sup>43</sup>.

En los Estados Unidos los datos referentes a la epidemiología del cáncer de próstata se obtienen del SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results)<sup>44</sup>, programa del Instituto Nacional del Cáncer. Según sus datos, en ese país el carcinoma de próstata es el carcinoma no cutáneo más frecuentemente diagnosticado y es la segunda causa de muerte por cáncer después del cáncer de pulmón. La incidencia de cáncer de próstata aumentó en un 2,3% anual entre 1975 y 1985, progresó a un 6% anual entre 1985 a 1989 coincidiendo con el inicio de la utilización masiva del PSA, y posteriormente presentó un aumento del 18,4% anual desde 1989 hasta 1992. Desde 1992 hasta 1995 la incidencia de cáncer de próstata disminuyó en un 14% anualmente y ahora parece estabilizarse. En 2002 en los Estados Unidos se diagnosticaron 189.000 casos de carcinoma de próstata y murieron por esta causa 30.200 personas.

Según los datos de la séptima edición de *Cancer Incidence in Five Continents* (Incidencia de Cáncer en Cinco Continentes)<sup>45</sup>, que cubre el período 1986 a 1992, la incidencia en los Estados Unidos fue de 137 por 100.000 para los afro-americanos y de 101 por 100.000 para los blancos, en Inglaterra fue de 28 por 100.000 y en Asia (Japón) fue de 9 por 100.000. Los inmigrantes de otros países tienen una incidencia similar a la del país al que llegan.

En Europa el carcinoma de próstata ocupa el tercer lugar en frecuencia después del cáncer de pulmón y colon. En los países de la Unión Europea ocupa el segundo lugar después del cáncer de pulmón. La estimación de la incidencia de cáncer de próstata en 1995 para Europa fue de 47,4 casos por 100.000 hombres y para la Unión Europea fue de 55,5 por 100.000 hombres<sup>46</sup>. Se estima que en el año 2000 se diagnosticaron en la Unión Europea 92.000 carcinomas de próstata en hombres mayores de 65 años<sup>47</sup>, lo que representa el 12% del total de cánceres diagnosticados en hombres<sup>48</sup>. Existe una gran variabilidad entre los distintos países, por ejemplo, para Islandia se estima en 124 por 100.000 y para Moldavia se estima en 16,7 casos por 100.000 hombres; para España se estimó en 33,9 casos por 100.000 hombres. Como se ve, la interpretación de los datos referentes a la incidencia es difícil y múltiples factores como la aplicación del PSA como método masivo de detección precoz y el distinto origen de los datos analizados pueden interferir en los números obtenidos, todo ello independientemente de la real variación en la incidencia del carcinoma de próstata.

Recientemente se publicó un estudio que analiza la incidencia del carcinoma de próstata en la comunidad de Madrid en el año 2000, basándose en la información de 10 de las 11 áreas sanitarias de dicha comunidad. La incidencia bruta del carcinoma de próstata para dicha comunidad fue de 100,4 casos por 100.000 hombres. La incidencia ajustada para la población española, europea y mundial fue de 120,1, 103,5 y 68,6 casos por 100.000 hombres. Vale la pena resaltar que el 26% de los casos se diagnosticaron en la consulta privada<sup>49</sup>.

---

### 1.2.2 Mortalidad.

La mortalidad por el cáncer de próstata es variable en todo el mundo y nuevamente, la validez de la información debe ser valorada con cuidado ya que no en todos los estudios se habla de mortalidad cáncer específica, la metodología en la recolección de la información no es siempre uniforme y el tratamiento en los distintos países ha variado significativamente en las últimas décadas.

El carcinoma de próstata es la segunda causa de muerte en hombres por cáncer en el mundo occidental después del cáncer de pulmón. La tasa de mortalidad por carcinoma de próstata a nivel mundial es variable, como lo demuestran las 36 muertes por 100.000 hombres afro-americanos y solo 4 muertes por 100.000 hombres en Japón<sup>50</sup>.

En los Estados Unidos la mortalidad por carcinoma de próstata aumentó gradualmente en las décadas del 1970 y 1980 con un incremento porcentual anual de 0,7% y 1,6% en blancos y afro-americanos respectivamente. Entre 1987 y 1991 la mortalidad aumentó anualmente en un 3,1%, posteriormente disminuyó en 1,9% anualmente hasta 1995. Para el año 2000 se estimaron en los Estados Unidos 31.900 muertes por carcinoma de próstata, lo que implica una disminución de casi el 25% si se compara con las 40.000 muertes anuales de principios de la década de 1990<sup>51</sup>.

A diferencia de los Estados Unidos, en Europa la mortalidad por carcinoma de próstata no ha descendido en todos los países de igual forma. En Holanda<sup>52</sup> se presentó un aumento gradual hasta 1994, momento en el que se estabilizó en 33 por 100.000; En Suecia varió entre 28 y 33 por 100.000 entre los años 1987 y 1995 sin evidenciar ninguna tendencia al descenso<sup>53</sup>.

### **1.3 Detección precoz del carcinoma de próstata.**

Dado que la posibilidad de ofrecer una acción terapéutica con intención curativa en el carcinoma de próstata tiene sentido cuando el diagnóstico clínico es de tumor organoconfinado, y sabiendo que el PSA permite adelantar el diagnóstico en varios años<sup>35</sup>, el paso siguiente es preguntarse si la implantación de programas masivos de detección precoz tendrán efecto sobre la mortalidad.

En algunos países como los EEUU los programas de detección precoz del carcinoma de próstata hacen parte de las políticas de salud pública, recomendándose a los hombres mayores de 50 años (40 años para los afro-americanos o aquellos con un familiar de primer grado afecto de cáncer de próstata) hacer un PSA y un tacto rectal cada año, hasta que la expectativa de vida sea inferior a diez años<sup>54</sup>.

Desde la instauración de los programas para la detección precoz, el número de prostatectomías radicales hechas en los EEUU aumentó significativamente, logrando el pico máximo entre 1992 y 1993 con 104.000<sup>55</sup>. El número de muertes por carcinoma de próstata disminuyó de 40.400 en 1995 a 30.200 en 2002.

No queda claro que la disminución en la mortalidad se deba a la implantación de los programas de detección precoz del carcinoma de próstata, ya que en países que no tienen dichos programas como el Reino Unido, también se observó una disminución en la mortalidad<sup>56</sup>. Sin que haya una clara explicación para esto.

Los programas de detección precoz se pueden aplicar a nivel masivo cuando activamente se ofrecen a una amplia población general, como se hace en los EEUU; o se puede aplicar de forma oportunística, cuando se hace en personas que acuden a una consulta médica por otra razón, como se hace en España por ejemplo. Y finalmente, se puede hacer solamente en aquellos pacientes que lo soliciten, como es el caso del Reino Unido.

Los efectos de las distintas formas de aplicar los programas de detección precoz se reflejan en un trabajo comparativo entre algunos países europeos (Francia, Alemania,

Italia, España, Suecia y Reino Unido) y los EEUU<sup>57</sup>. Para el estudio se incluyeron 700 hombres con edades entre 50 y 70 años, y 700 mujeres mayores de 30 años. Solamente el 39% de los hombres tenían información sobre el cáncer de próstata, mientras que el 79% de las mujeres conocían y se controlaban para el cáncer de mama; es más, los hombres sabían más de cáncer de pulmón y mama (54% y 46% respectivamente) que de cáncer de próstata. Los hombres de Suecia, EEUU y Reino Unido sabían más de cáncer de próstata (40%-50%) que aquellos de Francia, Italia y España (30%). Los hombres de los EEUU se controlaban más (48%) para el cáncer de próstata que los hombres de Europa (17%-28%).

Aunque las políticas de salud facilitan el acceso a los programas de detección precoz, ésto no es garantía de que se realice. En EEUU por ejemplo, Catalona, Antenor y Roehl<sup>58</sup> encontraron que de los hombres con alto riesgo para carcinoma de próstata (afroamericanos o un pariente de primer grado afecto), en la quinta década de la vida el 55% tuvieron biopsias positivas para carcinoma de próstata, pero en este grupo de edad sólo el 8% se hacía controles de PSA.

En un estudio realizado en el Tyrol (Austria)<sup>59</sup>, tras desarrollar un programa de detección precoz masiva con PSA, se comprobó una disminución del 42% en la mortalidad por carcinoma de próstata entre 1993 y 1999, en contraste a la discreta disminución observada en el resto de Austria donde el PSA no está libremente disponible. Las ventajas del programa de detección precoz no quedan del todo claras, ya que se compararon poblaciones de distintas características, además, la disminución en la mortalidad se dio principalmente en el grupo de edad entre 70 y 79 años, tendencia observada en el resto del mundo y que refleja la mejoría general en los servicios de salud en este grupo etáreo<sup>60</sup>.

El primer estudio prospectivo aleatorio sobre los efectos de los programas de detección precoz en el carcinoma de próstata fue el desarrollado en la ciudad de Québec (Canadá)<sup>61</sup>, demostró que la aplicación del PSA disminuyó en 25% los diagnósticos de casos en estadio clínico T3 y T4 o con metástasis. El estudio fue seriamente criticado desde el punto de vista metodológico y su valor queda actualmente en entredicho<sup>62,63</sup>.

Paez y cols<sup>64</sup>. y Martín y cols<sup>65</sup>. han valorado extensamente en Getafe (España), la aplicación de programas de detección precoz para carcinoma de próstata, tanto de tipo masivo como de tipo oportunístico, llegando a la conclusión de que su rentabilidad es baja.

Actualmente se está llevando a cabo en ocho países europeos (Bélgica, Italia, Finlandia, Francia, España, Suecia, Suiza y Holanda) el estudio ERSPC (European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer)<sup>54</sup>, incluirá 200.000 hombres y busca en definitiva aclarar las dudas existentes frente a los protocolos para la detección precoz del carcinoma de próstata. Los resultados parciales de dicho trabajo presentan una detección de carcinoma de próstata del 4.6%; una tendencia al diagnóstico en estadios clínicos menos avanzados (76,6% estadio clínico T1 y T2), comparado con 67,5% del grupo control; se observa también una disminución en los casos con metástasis en el momento del diagnóstico.

Las variadas opiniones frente a las políticas de detección precoz del carcinoma de próstata quedan expresadas en las recomendaciones de algunas asociaciones y grupos. La AUA (American Urological Association)<sup>66</sup> y la ACS (American Cancer Society)<sup>67</sup> recomiendan valoración anual con PSA para los hombres mayores de 50 años y para hombres mayores de 40 años con factores de riesgo (afroamericanos o tener un familiar en primer grado afecto). La AMA (American Medical Association)<sup>68</sup> y la ACP (American College of Physicians)<sup>69</sup> consideran que los programas de detección masiva son inapropiados, pero dejan abiertas las puertas al oportunístico o al solicitado por el paciente. La EU (European Union Programme "Europe Against Cancer")<sup>70</sup> considera que la implantación de un programa masivo de detección precoz del carcinoma de próstata como política de salud pública es prematuro, y recomienda esperar los resultados del estudio ERSPC.

## 1.4 Biopsia de Próstata.

Desde la introducción por Hodge<sup>35,36</sup> de las biopsias de próstata por sextante, ha existido un constante interés por la mejoría de la técnica, tanto desde el punto de vista de la indicación, como del método aplicado y el número de cilindros obtenidos.

Los criterios mas ampliamente aceptados para la mayoría de urólogos como indicación de biopsia prostática, son la presencia de un tacto rectal sospecho o un valor de PSA por encima de 4,0 ng/ml. Igualmente se han utilizado también la densidad de PSA<sup>71,72</sup>, la densidad de PSA de la zona de transición<sup>73</sup>, el PSA ajustado a la edad<sup>74</sup>, la relación entre PSA libre y total<sup>75,76,77,78,79</sup>, la velocidad de progresión del PSA<sup>80</sup> y el tiempo de duplicación de PSA<sup>81</sup>.

Algunas críticas al protocolo de biopsias por sextante se basan en que con esta técnica no se abarca la totalidad de la zona periférica de la próstata, y no se toman biopsias de la zona transicional ni de la zona anterior, la prueba de ello es el 20%-30% de casos detectados en biopsias repetidas<sup>82,83</sup>.

Numerosos estudios han intentado mejorar la técnica de diversas formas, que van desde aumentar el número de cilindros, ampliar las zonas prostáticas a biopsiar o tener en cuenta el volumen prostático para definir el número de punciones.

Stricker y cols<sup>84</sup>. utilizaron un modelo matemático para demostrar que manteniendo un volumen tumoral constante, se aumentaba el índice de detección de tumor al aumentar el número de cilindros en la biopsia. Levine y cols<sup>85</sup>. realizaron dos series de biopsia por sextante en la misma sesión de biopsia, aumentando así la detección de cáncer en un 37%. Eskew y cols<sup>86</sup>. lograron resultados similares mediante un esquema de 13 cilindros. Beurton y cols<sup>87</sup> mediante un protocolo que incluyó la obtención de 12 cilindros de biopsia, mejoraron la detección de tumores en un 22% al compararse con las biopsias por sextante.

No todos los autores coinciden en que el aumento del número de cilindros mejora significativamente la detección de cáncer. Horninger y cols<sup>88</sup> en un estudio prospectivo

aleatorio, encontraron poca diferencia en la detección de tumor obteniendo 10 ó 14 cilindros (22% contra 24% respectivamente). Nava y cols<sup>89</sup> sólo encontraron diferencia significativa en la capacidad de detección de cáncer a partir de 18 cilindros obtenidos; en su serie, la capacidad diagnóstica de las biopsias con 6, 12 ó 18 cilindros fue del 15%, 17% y 32% respectivamente.

A pesar de que aproximadamente el 24% de los tumores se originan en la zona transicional, cuando se toman biopsias de esta zona además de las biopsias por sextante, se obtienen cilindros positivos exclusivamente en la zona de transición solamente en entre el 1.8% y el 4.1% de los casos<sup>90,91,92,93</sup>, por lo que actualmente no es del todo aceptada esta práctica.

El volumen prostático influye directamente en la capacidad de las biopsias para detectar cáncer<sup>94,95</sup>.

Vashi y cols<sup>96</sup>. y Djavan y cols<sup>97</sup>. construyeron un modelo teórico partiendo de la reconstrucción tridimensional de los hallazgos en el espécimen de prostatectomía radical, tomando biopsias virtuales de éste, y definieron lo que se conoce como el “nomograma de Viena”. Dicho modelo tiene en consideración el volumen de la próstata y la edad del paciente, para definir el número de cilindros necesarios para detectar el tumor con un 90% de certeza. El número de cilindros varía entre 6 cilindros para pacientes mayores de 70 años, con próstatas entre 20 y 29 ml, hasta 18 cilindros para pacientes entre 50 y 60 años con próstata mayores de 70 ml. El elevado número de cilindros necesarios en la mayoría de casos ha evitado la generalización de su utilización.

Una de las situaciones más complejas del día a día de la práctica urológica, tanto para el médico como para el paciente, es el caso de las biopsias negativas cuando existe la sospecha de carcinoma de próstata. Djavan y cols<sup>98</sup> valoraron las características de los especímenes de prostatectomía radical según el número de sesiones de biopsia que se requirieron para llegar al diagnóstico. Las biopsias fueron positivas en la primera, segunda, tercera y cuarta sesiones en el 22%, 10%, 5% y 4% respectivamente. El estadio tumoral en la pieza fue organoconfinado en el 58%, 61%, 86% y 100% según se hizo el diagnóstico en la primera, segunda, tercera o cuarta sesión. Uno de los hallazgos

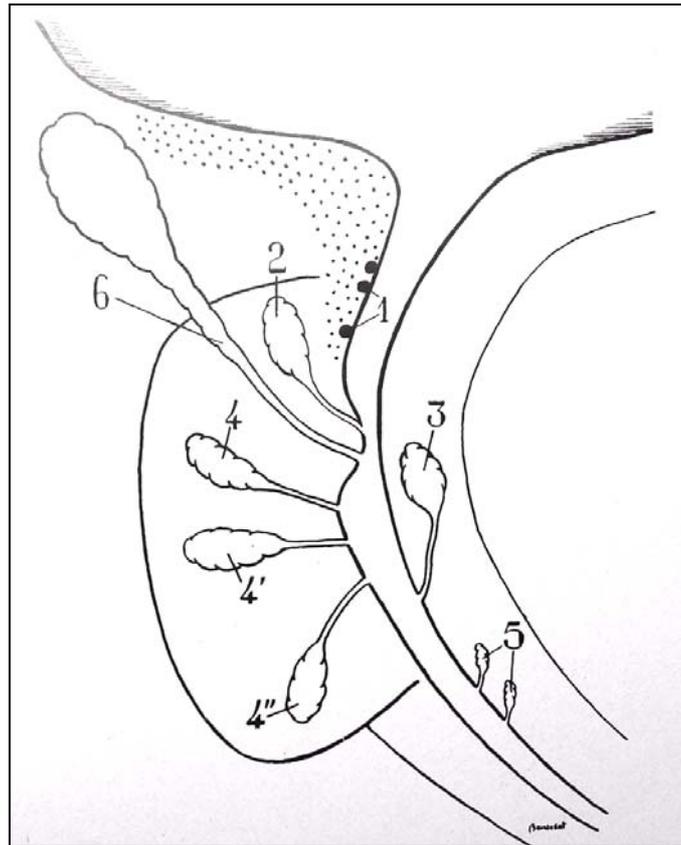
más importantes fue que los tumores detectados en la tercera y cuarta sesión de biopsia, tuvieron menor número de focos tumorales, menor cantidad de casos con patrón de Gleason 4 ó 5, menor valor de Gleason en la biopsia y en la pieza quirúrgica y menor estadio tumoral cuando se compararon con los casos diagnosticados en la primera y segunda sesión de biopsia.

Todavía no está definido el número ideal de cilindros en cada sesión de biopsia, pero lo que si parece claro es que está indicada una nueva sesión de biopsia cuando la primera es negativa, ya que las características de los tumores diagnosticados en la primera y segunda sesión son similares, y solamente a partir de la tercera y cuarta sesión de biopsia cambian.

## **1.5 Anatomopatología del carcinoma de próstata.**

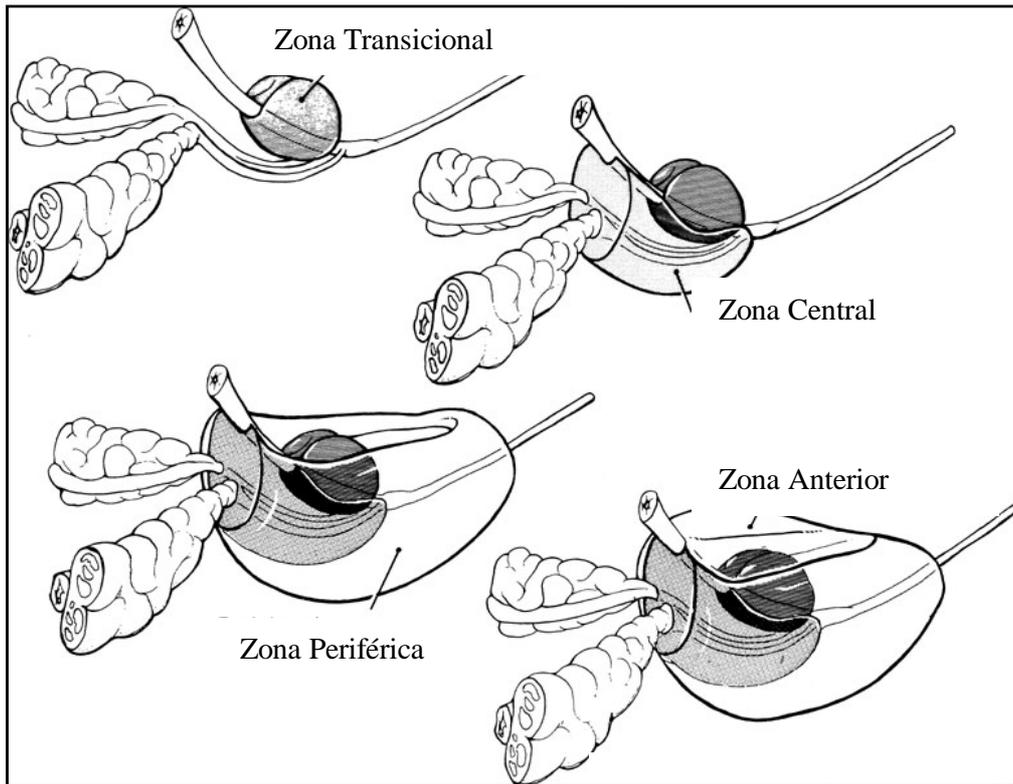
### **1.5.1 Distribución zonal de la próstata.**

En 1953 Salvador Gil Vernet publica el Tratado de Patología Urogenital<sup>99</sup>, en el que de acuerdo al distinto origen embrionario divide la anatomía de la glándula prostática en tres grandes segmentos (Imagen 2). El primero lo denomina glándula craneal, constituido por el conjunto de acinos glandulares cuyos conductos colectores se abren en el conducto uretral por encima de un plano horizontal que pase por el centro del veru montanum. En este segmento distingue dos tipos de glándulas, unas situadas por dentro del sistema esfinteriano y otras situadas por fuera del mismo. Ocasionalmente señala en la pared anterior de la uretra supramontanal, la existencia de glándulas que constituyen el lóbulo anterior de la glándula craneal. La glándula craneal está constituida por la porción media y por dos segmentos laterales o subesfinterianos. El segundo gran segmento prostático es el que denomina glándula caudal, constituido por el conjunto de acinos glandulares cuyos conductos excretores se abren en el conducto uretral por debajo de un plano horizontal que pasa por los orificios del utrículo y conductos eyaculadores. La glándula caudal está constituida por un lóbulo anterior rudimentario cuyos conductos eyaculadores desembocan en la uretra inframontanal y por dos lóbulos posteolaterales que se unen en la línea media de la cara posterior de la próstata. El tercer gran segmento es la glándula intermedia, que sirve de transición suave entre las porciones craneal y caudal.



**Imagen 2:** Esquema de la próstata en corte sagital según S. Gil Vernet. 1, glándulas submucosas intraesfinterianas; 2, porción media de la glándula craneal; 3, lóbulo anterior de la glándula caudal; 4, conducto superior, medio e inferior de la glándula caudal; 5, glándulas de Littre; 6, conducto eyaculador. (Tomado de Patología Urogenital, Tomo II, Vol I. S. Gil Vernet)

En 1972 McNeal propone su descripción zonal de la próstata (Imagen 3), popularizándose posteriormente a nivel mundial. Según ésta, la zona de transición envuelve la uretra proximalmente al conducto eyaculador. La zona central envuelve el conducto eyaculador y se proyecta bajo la base vesical. La zona periférica constituye el mayor volumen de acinos glandulares de la región apical, posterior y lateral de la próstata. Finalmente, el estroma fibromuscular anterior se extiende desde el cuello vesical hasta el esfínter estriado uretral.



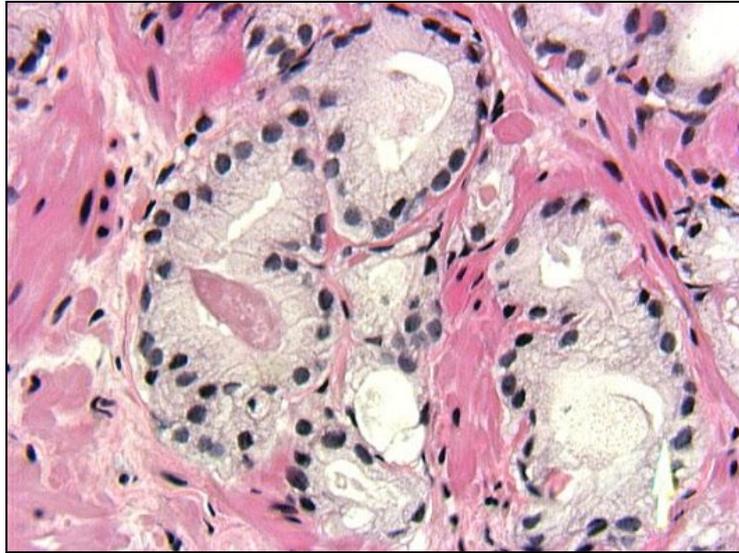
**Imagen 3: Distribución zonal de la próstata según McNeal. (Tomado de The scientific basis of Urology, A.R. Mundy).**

### 1.5.2 Graduación de Gleason.

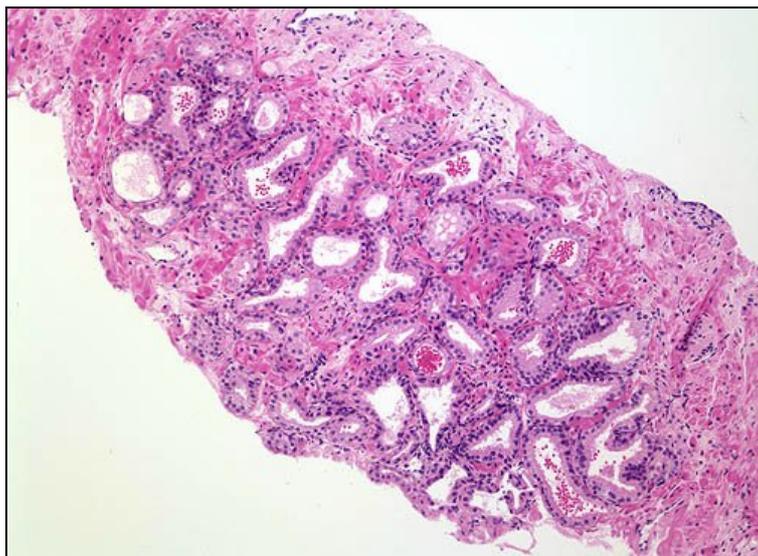
La valoración del grado de diferenciación glandular es uno de los predictores del comportamiento biológico del cáncer de próstata, incluyendo la capacidad de exteriorización y de producir metástasis. El más utilizado a nivel mundial es el propuesto por Gleason<sup>27</sup>, que se basa en el grado de diferenciación de la arquitectura glandular. La graduación se hace en una escala que tiene en cuenta los patrones vistos en el carcinoma de próstata, identificando el primer patrón más frecuente y el segundo patrón más prevalente, cada uno de los patrones corresponde a un valor de Gleason entre 1 y 5, la suma de ambos patrones define la sumatoria del valor de Gleason.

El valor de Gleason 1 (Imagen 4) presenta glándulas uniformes, en masas circunscritas, bien diferenciadas, pequeñas y agrupadas. El patrón de Gleason 1 es poco frecuente y a

veces se confunde con la Hiperplasia Adenomatosa Atípica (Imagen 5), lesión benigna que presenta un patrón glandular como el Gleason 1 pero sin características de malignidad a nivel citológico, como la presencia de nucleolo prominente<sup>100</sup>.

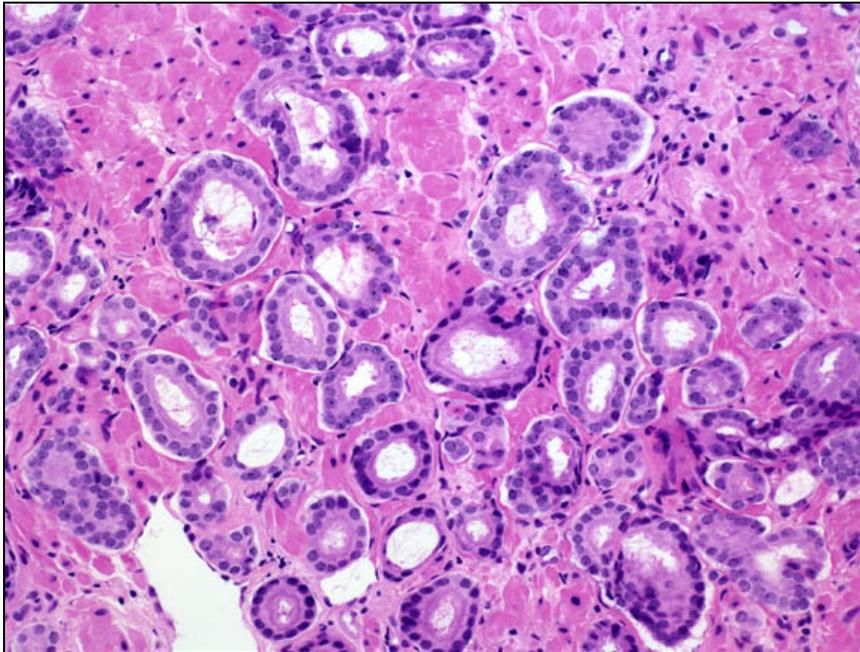


**Imagen 4: Patrón de Gleason 1 en adenocarcinoma de próstata.**



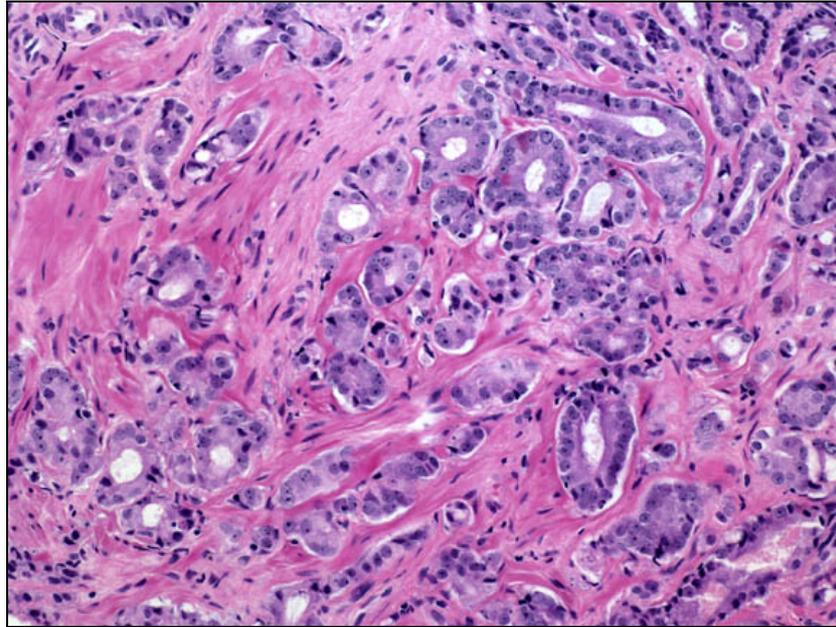
**Imagen 5: Hiperplasia adenomatosa atípica que simula el patrón de Gleason 1.**

El patrón de Gleason 2 (Imagen 6) es similar al 1, pero presenta acinos con moderada variación de tamaño y morfología, mayor atipia celular, masas circunscritas pero algo más desordenadas.



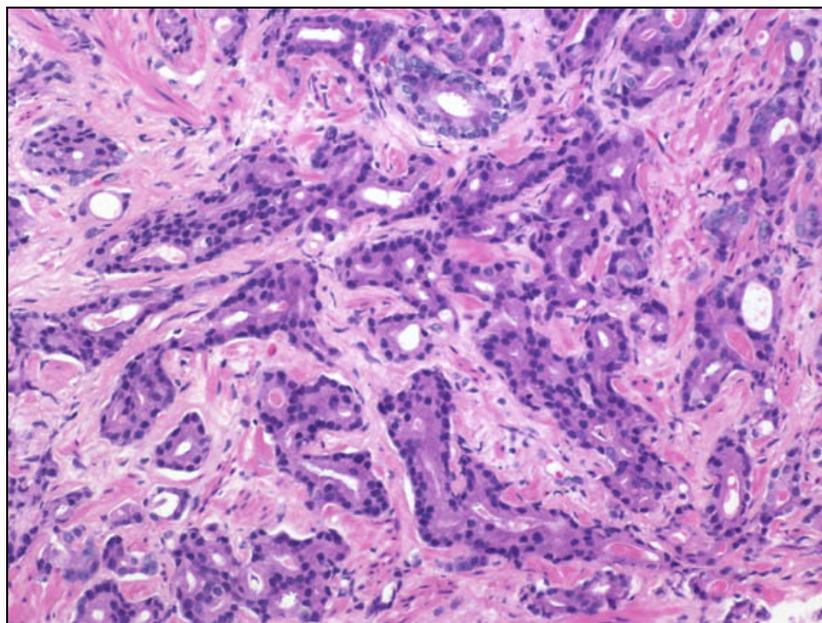
**Imagen 6: Patrón de Gleason 2 en adenocarcinoma de próstata.**

El patrón de Gleason 3 (Imagen 7) es el más frecuente de todos. La principal característica de este patrón es la amplia variación en tamaño y morfología glandular, hay glándulas pequeñas o células individuales invadiendo el estroma.



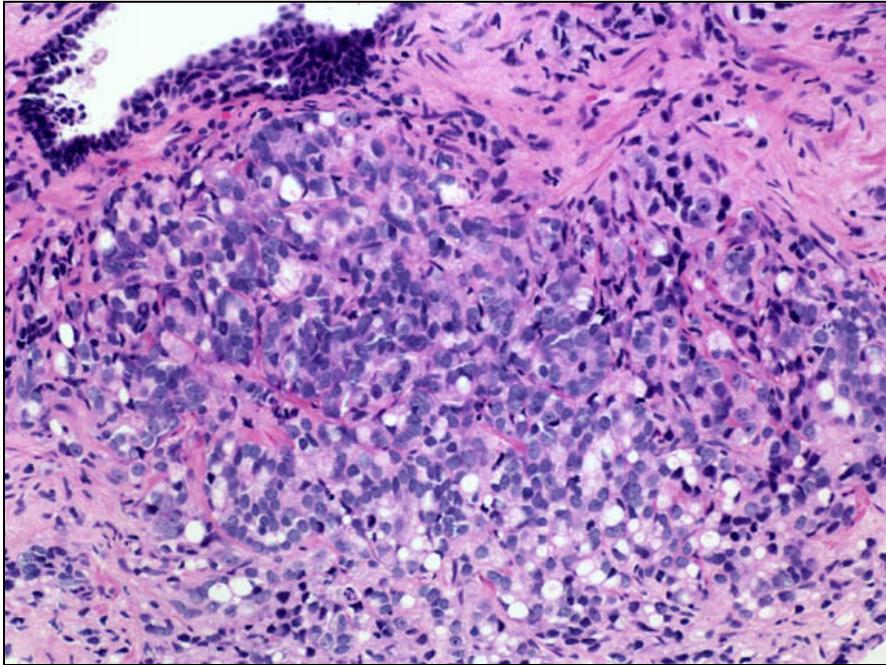
**Imagen 7: Patrón de Gleason 3 en adenocarcinoma de próstata.**

El patrón de Gleason 4 (Imagen 8) presenta como característica especial la fusión de los acinos glandulares, éstos son pequeños, con cordones infiltrantes en el estroma y con nidos en los extremos.



**Imagen 8: Patrón de Gleason 4 en adenocarcinoma de próstata.**

El patrón de Gleason 5 (Imagen 9), es el más anaplásico de todos, con mínima diferenciación glandular, ocasionalmente con presencia de células en anillo, y en una disposición que infiltra difusamente el estroma.



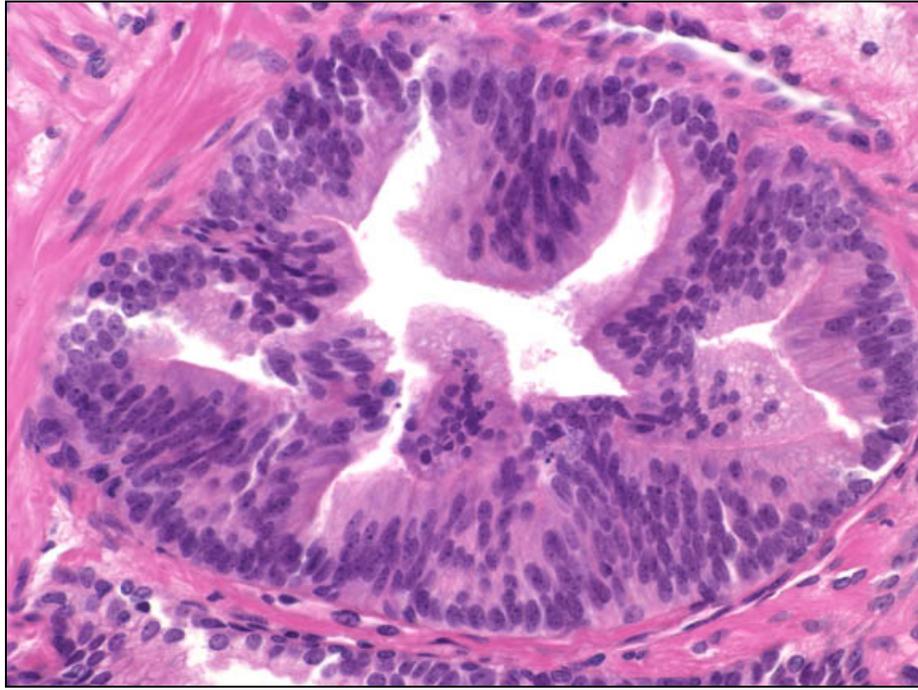
**Imagen 9: Patrón de Gleason 5 en adenocarcinoma de próstata.**

La sumatoria del valor de Gleason en el espécimen de prostatectomía radical es el factor de predicción de recidiva más importante tras la intervención<sup>101,102</sup>. Los casos con sumatoria de Gleason de 2 a 4 son la minoría en las series de prostatectomía radical<sup>103</sup>, correspondiendo generalmente a tumores incidentales de la zona de transición<sup>104</sup> y tras la prostatectomía radical tienen excelente pronóstico<sup>97</sup>. Los pacientes con sumatoria de Gleason de 5 a 6 presentan un comportamiento biológico claramente influenciado por otras variables, tales como la presencia de margen quirúrgico positivo o el estadio tumoral, presentando en general buen pronóstico respecto a la recidiva<sup>97</sup>. Los casos que presentan sumatoria de Gleason 7 tienen peor pronóstico que los casos con sumatoria de Gleason inferior<sup>105</sup>. Varios autores han estudiado la diferencia entre el patrón de Gleason 3+4 y 4+3. Oefelein M.G. y cols<sup>106</sup> y no encontraron diferencia significativa a largo plazo según fuera el patrón de Gleason 3+4 ó 4+3. Otros trabajos

como los de Sakr W. y cols<sup>107</sup>, Noldus J. y cols<sup>108</sup>, y Truan C. y cols<sup>109</sup>. por el contrario, encuentran importantes diferencias a largo plazo en cuanto a progresión de enfermedad y sobrevida según sea el patrón de Gleason, siendo peor el pronóstico para aquellos con patrón 4+3. Los casos con sumatoria de Gleason entre 8 a 10 se asocian con poca probabilidad de tener enfermedad organoconfinada en el momento de la prostatectomía radical, hecho que se da solamente entre el 9% y 30% según las series<sup>110,111</sup>, aún así, cuando el tumor está organoconfinado, se puede esperar una sobrevida sin recidiva a los cinco años entre el 62% y 84%<sup>101,107</sup>.

### **1.5.3 PIN de alto grado.**

El PIN de alto grado es la única lesión prostática preneoplásica establecida<sup>112,113,114,115</sup> (Imagen 10), no altera significativamente el PSA y la única forma de diagnosticarlo actualmente es con la biopsia<sup>116</sup>. A nivel molecular comparte alteraciones citogenéticas con el carcinoma de próstata<sup>117</sup>. Sus características histológicas son intermedias entre el epitelio prostático normal y el cáncer, lo que indica fallo en la regulación de la diferenciación celular. El PIN coexiste con el carcinoma prostático en más del 85% de los casos<sup>118,119</sup>. Al igual que el carcinoma de próstata, el PIN de alto grado disminuye con la terapia de deprivación androgénica<sup>120</sup>, mientras que la inhibición de la 5-alfa-reductasa con finasteride lo afecta poco<sup>121</sup>. Se caracteriza por proliferación celular dentro de los acinos y ductos preexistentes, con cambios citológicos que simulan cáncer, tales como agrandamiento nuclear y nucleolar. Existe inversión de la orientación normal del epitelio proliferativo con PIN, desde el compartimiento de las células basales hasta la luz glandular. Se describen cuatro tipos de patrón de PIN: En penacho, micropapilar, cribiforme y plano<sup>122</sup>.



**Imagen 10: PIN de alto grado.**

#### **1.5.4 Invasión perineural.**

Se puede encontrar invasión perineural entre el 18% y 38% de las series de biopsia<sup>123,124</sup> y su presencia se ha utilizado para predecir el estadio patológico<sup>125,126</sup>, si bien la mayoría de los estudios multivariables no coinciden en ello<sup>127,128</sup>. Algunos autores han sugerido que la presencia de invasión perineural en la pieza quirúrgica se asocia a recidiva bioquímica de la enfermedad tras la prostatectomía radical<sup>129,130</sup>. Otros anatomopatólogos consideran que la invasión perineural no tiene ninguna utilidad como factor pronóstico e incluso no la mencionan en sus informes<sup>131</sup>.

#### **1.5.5 Invasión linfovascular.**

La presencia de invasión linfovascular en las piezas de prostatectomía radical varía entre el 7% y 38% en las series publicadas<sup>132,133,134</sup>. Se ha asociado su presencia como factor de riesgo para la progresión tumoral y muerte, pero solo en tumores de gran

---

volumen y con estadios avanzados<sup>115</sup>, por lo que su valor real no queda claro en las series más recientes.

### **1.5.6 Extensión extraprostática.**

Dado que la cápsula no está claramente definida histológicamente en la anatomía prostática<sup>135</sup>, se recomienda la utilización del término extensión extraprostática<sup>136</sup> para reemplazar otras denominaciones como invasión capsular, penetración capsular y perforación capsular. Se define como extensión extraprostática la evidencia de compromiso tumoral más allá de la cápsula cuando ésta existe; así como la presencia de tumor en el tejido adiposo periprostático, de células tumorales en los espacios perineurales de las bandeletas prostáticas, o de tumor en el músculo esfinteriano. Para definir el grado de extensión extraprostática se utiliza dividirla en focal o masiva<sup>137</sup>. Los pacientes con extensión extraprostática tienen peor pronóstico que los que no la presentan, teniendo una sobrevida a 10 años que varía entre el 54% y 80% según las series publicadas<sup>138,139,140</sup>. Igualmente, la extensión extraprostática del tumor se asocia con mayor frecuencia a margen quirúrgico positivo<sup>141</sup>. Wheeler y cols<sup>132</sup> definieron varios niveles de afectación en función de si el tumor toca pero no perfora la cápsula cuando está presente, y de acuerdo a si el contacto es único o múltiple, sin que dicha división se vea reflejada en el pronóstico del paciente.

### **1.5.7 Margen quirúrgico positivo.**

Se define la presencia de margen quirúrgico positivo como el contacto del tumor con la superficie pintada con tinta china en la pieza de prostatectomía radical. La presencia de margen quirúrgico positivo varía en las distintas series publicadas, estando presente entre el 8% y el 57% de los casos<sup>142,143,144</sup>. Si bien no se ha demostrado que la presencia de margen quirúrgico positivo tenga relación con la preservación de las bandeletas prostáticas<sup>139</sup>, la técnica quirúrgica influye, especialmente la forma de disecar el ápex y la forma de aproximarse a los pedículos laterales<sup>145,146</sup>. La mayoría de casos con margen quirúrgico positivo se da a nivel posterolateral y a nivel del ápex. Entre un 1.3% y un 71% de los casos con margen quirúrgico positivo pueden ser debidos a

incisión capsular<sup>141,147</sup>, es decir, sección a través del tumor sin que exista realmente compromiso extraprostático por el mismo. La presencia de margen tumoral positivo se asocia a recidiva de la enfermedad, si bien solamente el 50% de los casos con margen positivo progresan<sup>209</sup>, hecho que puede deberse a que aunque algunas veces el margen parece afectado, frecuentemente no se evidencia tumor cuando se amplía el margen de resección<sup>148</sup>. La presencia conjunta de margen quirúrgico positivo y extensión extraprostática implica un mayor riesgo de recidiva que la sola presencia de margen quirúrgico positivo. El mayor volumen tumoral se ha asociado con mayor riesgo de margen quirúrgico positivo<sup>137,141</sup>. La localización apical o basal del margen quirúrgico positivo parece aumentar el riesgo de recidiva tumoral<sup>136,138</sup>.

### **1.5.8 Volumen y localización tumoral.**

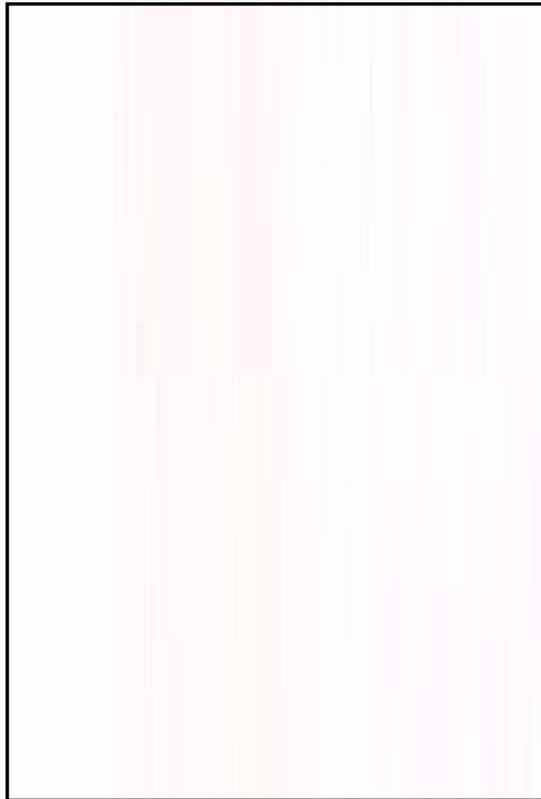
El volumen tumoral se correlaciona directamente con el estadio patológico, e inversamente con el pronóstico, por lo que se ha intentado predecirlo en los hallazgos de las biopsias prostáticas<sup>149,150,151,152,153,154,155,156,157</sup>. Desafortunadamente, la mejor correlación biopsia-pieza prostatectomía radical se da en los casos con mayor volumen tumoral, por lo que su utilización a nivel de casos individuales no permite tomar conductas la mayoría de veces. Quizás la mejor correlación en cuanto a poder predecir mediante las biopsias el volumen tumoral, se da en aquellos casos en los que puede existir tumor no significativo, es decir, con un volumen tumoral inferior a 0,5 ml y preferiblemente con Gleason igual o inferior a 6. Es poco probable que los tumores no significativos progresen durante la vida del individuo<sup>146, 226</sup> y en ellos la opción de vigilar y controlar puede tener sentido<sup>158</sup>. El cálculo del volumen tumoral para fines investigativos se hace generalmente con determinaciones morfométricas asistidas por ordenador<sup>159,160,161</sup>, para efectos prácticos se han propuesto otras formas de medición como la estimación visual del porcentaje de tumor<sup>162</sup>, o la medición del máximo diámetro del mayor foco tumoral en la pieza<sup>163</sup>. Se ha estimado que aproximadamente el 68% de los carcinomas prostáticos se originan en la región periférica, el 24% en la zona transicional y 8% en la zona central<sup>30,31,32</sup>. Aquellos que se localizan exclusivamente en la zona transicional pueden tener mayor volumen y mayor PSA que los originados en la zona periférica, pero tienen mejor pronóstico dado que suelen tener menor grado y además, su localización limita la extensión extraprostática. La zona de la

---

que se origina el tumor no informa la localización de una dada las características algunos autores simplemente utilizan el criterio de la longitud de la uretra interpretación.

---

Habitualmente no se ocalizado en más de próstata, por lo que a la uretra<sup>165</sup>. Otros noral respecto al eje fácil aplicación e



**Imagen 11: Ejemplo de**  
**próstata (T**

**del carcinoma de**  
**87)**

## **2. HIPÓTESIS**

El carcinoma de próstata es una entidad patológica con una alta incidencia, que afecta a uno de cada seis y provoca la muerte a uno de cada treinta hombres de la población general.

Actualmente la utilización del PSA como método masivo de detección precoz, permite la toma de decisiones terapéuticas que van desde la de “esperar y ver” hasta las terapéuticas con intención curativa como la prostatectomía radical, la radioterapia externa ó la braquiterapia.

El conocimiento de dicha entidad ha permitido seleccionar los casos en los que la terapéutica elegida es verdaderamente eficaz; aún así, en muchos casos considerados como ideales, el resultado de dicha actuación es heterogéneo, a pesar de haberse cumplido los mismos criterios de selección.

El conocimiento del carcinoma de próstata con estadio clínico localizado está basado en su gran mayoría en las grandes series publicadas en otros países, sin que tengamos la certeza de que los resultados sean los mismos en nuestro medio.

El anatomopatólogo participa de forma fundamental durante el estudio de las biopsias de próstata y del espécimen de prostatectomía radical, siendo su valoración determinante en las decisiones terapéuticas a tomar con cada paciente.

Algunas características histopatológicas y anatómicas del carcinoma de próstata parecen ser fundamentales para la futura evolución de la enfermedad.

Por lo tanto, es lógico pensar que el análisis de la serie propia de casos de carcinoma de próstata con estadio clínico localizado, valorados por un único uropatólogo y diagnosticados exclusivamente por elevación del PSA, permitirá conocer las características del carcinoma de próstata en nuestro medio.

Igualmente, el estudio permitirá determinar las características histopatológicas de algunos subgrupos que parecen tener distinta evolución clínica tras la prostatectomía radical.

### **3. OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivo Principal.**

Partiendo del análisis de los datos clínicos en el momento del diagnóstico, de las biopsias prostáticas diagnósticas y del análisis anatomopatológico del espécimen de prostatectomía radical, nos proponemos describir las características de la serie de pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata T1c, operados en el Hospital Universitario de Bellvitge con intención curativa entre enero 01 de 1999 y diciembre 31 de 2002, haciendo hincapié en algunos subgrupos cuyas características histopatológicas pueden tener especial interés en el pronóstico del individuo.

### **3.2 Objetivos Específicos.**

- 3.2.1.** Valorar las diferencias en la lectura de las biopsias de próstata existentes entre los anatomatólogos no especializados en urología y el uropatólogo.
- 3.2.2.** Comparar los hallazgos de la biopsia con el espécimen de prostatectomía radical en cuanto a compromiso uni ó bilateral del tumor, presencia de PIN de alto grado, presencia de invasión perineural y de invasión linfovascular, con lo observado en el espécimen de prostatectomía radical.
- 3.2.3.** Analizar los elementos clínicos del diagnóstico y las características anatomopatológicas de las biopsias y de los especímenes de prostatectomía, en el grupo total de pacientes con diagnóstico clínico T1c sometidos a prostatectomía radical.

- 3.2.4.** Valorar las diferencias clínicas en el momento del diagnóstico y anatomopatológicas en las biopsias y en el espécimen de prostatectomía radical, de los tumores organoconfinados y de los no organoconfinados.
- 3.2.5.** Determinar el número de casos y las características anatomopatológicas de los tumores no significativos (Diámetro tumoral máximo menor de un centímetro).
- 3.2.6.** Comparar las diferencias clínicas en el momento del diagnóstico y anatomopatológicas en las biopsias y en el espécimen de prostatectomía radical, entre los tumores de predominio anterior y los de predominio posterior respecto al eje longitudinal de la uretra.
- 3.2.7.** Seleccionar los casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical y comparar las diferencias clínicas en el momento del diagnóstico e histopatológicas en las biopsias y en el espécimen de prostatectomía radical, según sea el patrón 3+4 ó 4+3.

## **4. MATERIAL Y MÉTODO**

#### **4.1 Tipo de Estudio.**

Estudio de cohortes prospectivo y descriptivo.

#### **4.2 Selección de la Muestra.**

Del total de pacientes con diagnóstico de carcinoma de próstata tratados en el Hospital Universitario de Bellvitge entre el 01 de enero de 1999 y el 31 de diciembre de 2002, se seleccionaron los 202 casos a los que se les realizó una prostatectomía radical retropúbica y que cumplieron la totalidad de los siguientes criterios de inclusión:

- Diagnóstico de carcinoma de próstata estadio clínico T1c (No palpable al tacto rectal, no visible en la ecografía)
- No haber recibido ningún tipo de tratamiento previo con hormonoterapia, radioterapia externa, braquiterapia, crioterapia.
- No haber tenido cirugía sobre la próstata previamente.
- Haberse obtenido al menos seis cilindros de biopsia prostática durante la sesión diagnóstica.
- Haber tenido estudio de extensión negativo de acuerdo al protocolo del Hospital Universitario de Bellvitge (Tomografía Computarizada abdominopélvica negativa en todos los pacientes y Gammagrafía ósea negativa en pacientes con PSA mayor de 20 ng/ml).

- Haberse realizado la prostatectomía radical por vía retropúbica y con técnica ascendente.
- Haberse hecho linfadenectomía bilateral de la cadena iliobturatríz.

### **4.3 Obtención de Datos**

#### **4.3.1 Información general y laboratorio.**

Los datos referentes a filiación, antecedentes, y datos de laboratorio fueron obtenidos mediante entrevista con el paciente y revisión de la historia clínica del mismo. El valor de PSA incluido en el estudio fue el previo a las biopsias prostáticas positivas.

#### **4.3.2 Lectura de las biopsias.**

Las biopsias diagnósticas para carcinoma de próstata fueron hechas en el Hospital Universitario de Bellvitge en 80 de los 202 casos incluidos en el estudio. Se recuperaron para revisión 50 de las biopsias realizadas en otros centros. En total 130 biopsias diagnósticas pudieron ser leídas por un único uropatólogo (Dr. Enric Condom Mundó). Se valoró en cada una de las biopsias el número de cilindros obtenidos, el número de cilindros positivos para carcinoma, el primer valor de Gleason más representativo, el segundo valor de Gleason más representativo y la suma de ambos, la presencia de tumor unilateral o bilateral en los cilindros, la presencia de PIN de alto grado, la presencia de invasión perineural y finalmente, la presencia de invasión linfovascular.

### **4.3.3 Lectura del espécimen de prostatectomía radical.**

La totalidad de las piezas de prostatectomía radical fueron valoradas por un único uropatólogo (Dr. Enric Condom Mundó). En todos los especímenes se valoró el peso, el primer valor de Gleason más representativo y el segundo valor de Gleason más representativo así como la suma de ambos. Se identificó la presencia de PIN de alto grado, la presencia de invasión perineural y la presencia de invasión linfovascular. Tomando la uretra como eje longitudinal de referencia, se identificó donde se encontró el 75% o más del volumen tumoral y de acuerdo a ello se definió como tumor de predominio anterior, tumor de predominio posterior o tumor simétrico. Igualmente, tomando la uretra como punto de referencia, se identificó el lado en que estuvo localizado el 75% o más del volumen tumoral y de acuerdo a ellos se definió como tumor de predominio derecho, tumor de predominio izquierdo o tumor simétrico. Se valoró el número de focos tumorales visibles macroscópicamente. Una vez identificado el mayor foco tumoral en cada caso, se midió macroscópicamente el diámetro máximo de éste. Se valoró el margen quirúrgico positivo como la presencia de tumor en la superficie externa pintada con tinta china. La afectación capsular se interpretó como positiva cuando existió afectación de ésta por el tumor pero sin atravesarla. Se interpretó la extensión extraprostática como positiva cuando el tumor traspasó la cápsula prostática, comprometió el tejido adiposo, invadió el espacio perineural de las bandeletas o cuando afectó el músculo. Se definió en cada caso si hubo extensión extraprostática a nivel del ápex, zona anterior, zona posterolateral y cuello vesical. La estadificación tumoral y ganglionar se realizó de acuerdo al sistema TNM propuesto por la Unión Internacional contra el Cáncer, edición de 1997<sup>167</sup>.

## **4.4 Procesamiento anatomopatológico del material para estudio.**

### **4.4.1 Procesamiento de las biopsias prostáticas.**

En los casos en que las biopsias se hicieron en nuestro centro, los cilindros de biopsia se fijaron en formol al 10% y se incluyeron en cera de parafina con un cilindro por bloque.

Posteriormente se hicieron cortes longitudinales seriados cada 3 ó 4  $\mu\text{m}$  y se tiñeron con hematoxilina y eosina. Se examinaron al menos ocho cortes de cada bloque.

#### 4.4.2 Procesamiento de la pieza de prostatectomía radical.

Tras la extracción quirúrgica, todos los especímenes de prostatectomía radical fueron fijados en formol al 10% durante 24 horas, posteriormente trasladados al laboratorio de anatomía patológica de nuestro centro.

Una vez pesada la pieza, se pintó toda con tinta china para poder determinar la presencia de margen quirúrgico posteriormente. El siguiente paso fue la sección del ápex prostático (Imagen 12).



**Imagen 12:** Tinción con tinta china y sección del ápex del espécimen de prostatectomía radical.

A continuación se seccionó el cuello vesical definiendo la localización de cada uno de los fragmentos (Imagen 13).



**Imagen 13: Sección del cuello vesical durante el procesamiento del espécimen de prostatectomía radical.**

Se realizaron cortes axiales cada 3 mm hasta incluir la totalidad de la pieza, determinando el número de focos tumorales macroscópicamente visibles. A continuación con una regla se midió el diámetro tumoral máximo del mayor foco tumoral (Imagen 14).



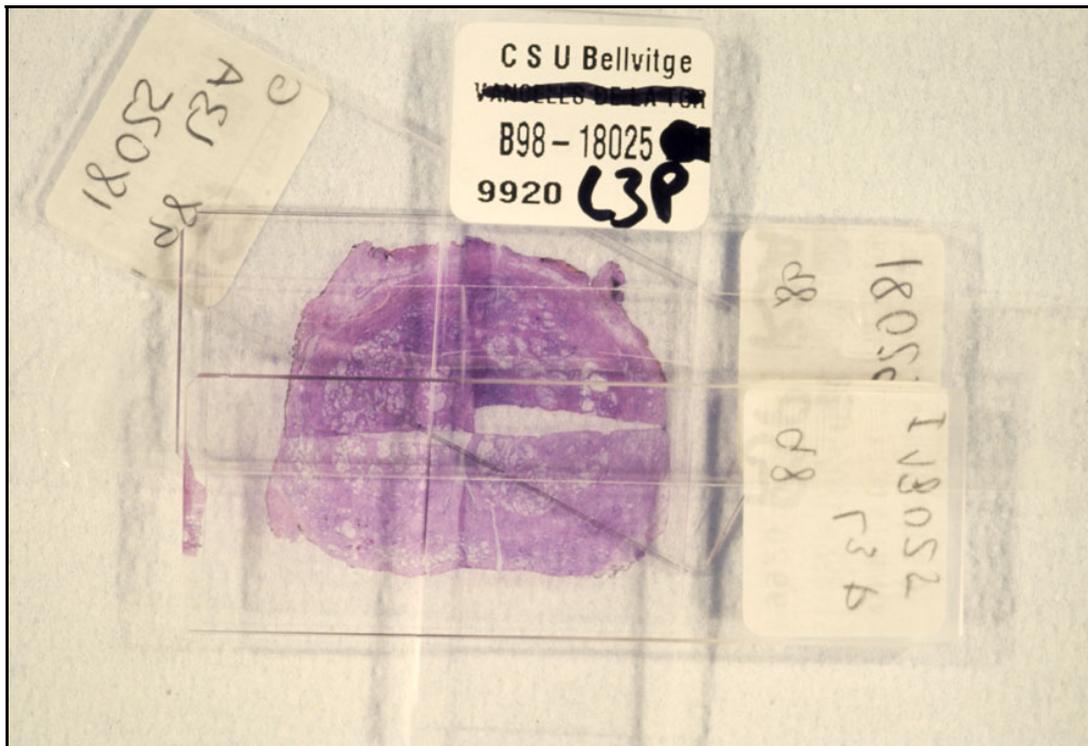
**Imagen 14: Valoración del número de focos tumorales y medición del diámetro tumoral máximo, en el espécimen de prostatectomía radical.**

Cada uno de los cortes se seccionó en cuadrantes que se rotularon y colocaron en la canastilla para ser incluidos en cera de parafina (Imagen 15 y 16).



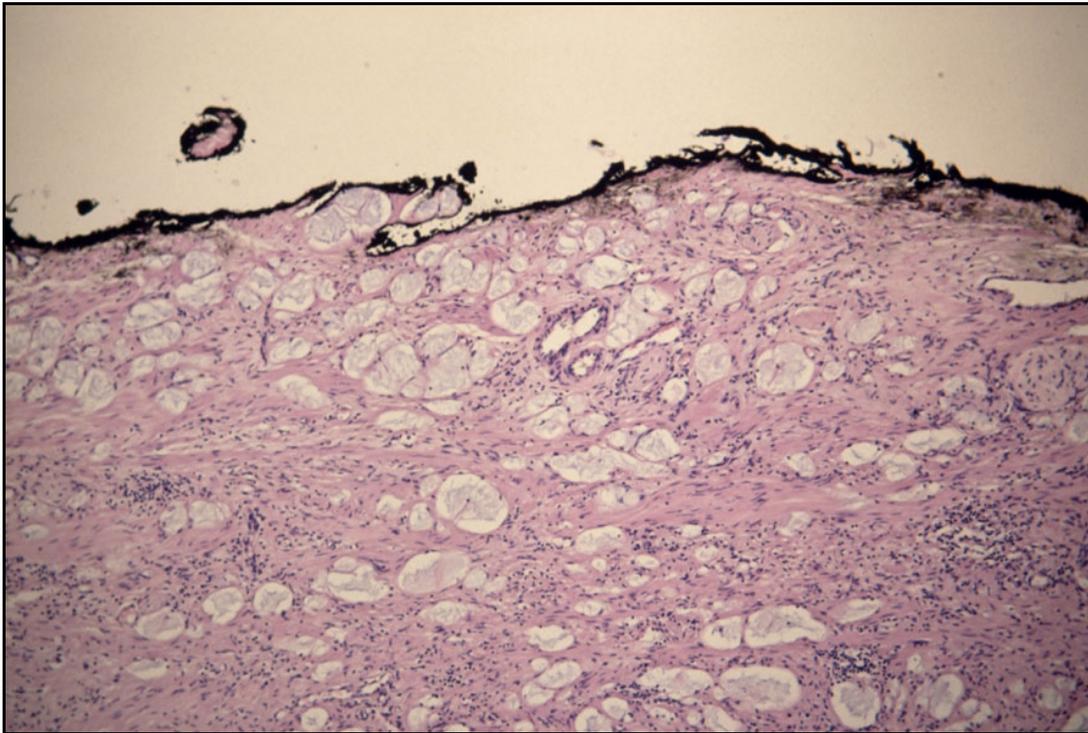
**Imagen 15 y 16: Disposición del total de cortes por cuadrante para ser incluidos en cera de parafina.**

Una vez realizada la parafina, se hicieron cortes longitudinales seriados con micrótopo cada 3 ó 4  $\mu\text{m}$  y se tiñeron con hematoxilina y eosina de acuerdo a la técnica clásica. Se examinaron al menos ocho cortes de preparación para cada bloque. La correcta nomenclatura permitió reconstruir en el microscopio cada uno de los cortes (Imagen 17).



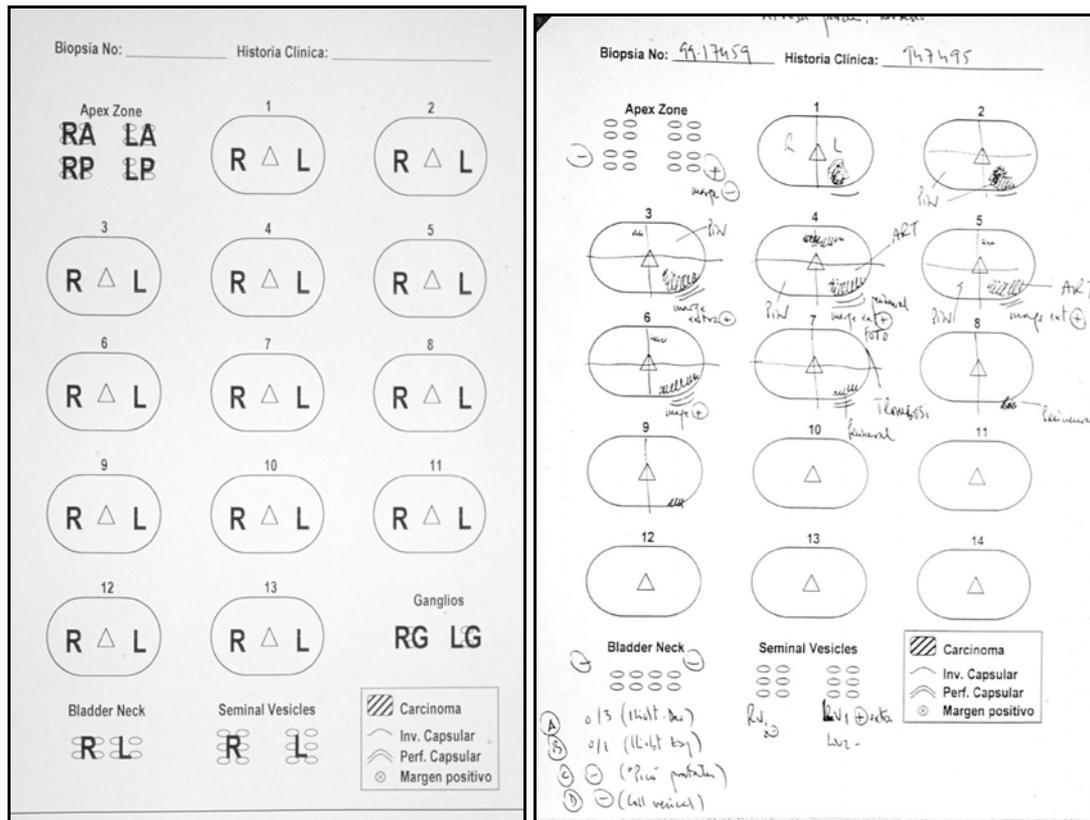
**Imagen 17: Reconstrucción de un corte prostático en las laminillas listas para ser valoradas por microscopía óptica.**

Con distintos niveles de aumento microscópico se procedió a la lectura de cada una de las lamillas, definiendo las características anatomopatológicas y la presencia de margen quirúrgico (Imagen 18).



**Imagen 18: Lectura de las laminillas y definición del margen quirúrgico.**

La información obtenida de las laminillas se transcribió mediante convenciones y esquemas a una plantilla, que permite interpretar tridimensionalmente lo observado (Imagen 19 y 20).



**Imagen 19 y 20: Plantilla utilizada para describir los hallazgos de la lectura anatomopatológica del espécimen de prostatectomía radical.**

#### 4.4.3 Procesamiento de los ganglios linfáticos.

Los ganglios linfáticos remitidos al laboratorio de anatomía patológica se fijaron en formol durante 24 horas, posteriormente fueron contabilizados y seccionados individualmente cada 3 mm. Tras ser incluidos en cera de parafina se tiñeron con hematoxilina y eosina y se procedió finalmente a su estudio microscópico.

## 4.5 Manejo de datos y metodología estadística.

Toda la información analizada se ingresó mediante un formulario electrónico (Imagen 21) en una base de datos Microsoft Acces 2000<sup>MR</sup> y posteriormente fue analizada con el paquete estadístico SPSS 9,0 para Windows. Se utilizó estadística descriptiva, análisis de la varianza (ANOVA) y el Test de Scheffe.

The screenshot shows a Microsoft Access database form with the following fields and values:

Número HC:	10601
Fecha PR:	11/05/1998
Copia Bx Original	<input checked="" type="checkbox"/>
Lectura Bx Dr. Condom	<input type="checkbox"/>
Informe PR	<input checked="" type="checkbox"/>
Copia Dibujo	<input checked="" type="checkbox"/>
Edad	65
Intervalo Bx-PR	
PSA	7.3
Bx Prostáticas	1
Origen Bx	Plató

Cilindros LD	3	Cilindros LI	3
Gleason A LD	0	Gleason A LI	0
Gleason B LD	0	Gleason B LI	0
% Afectación LD	0	% Afectación LI	0
Cilindros Positivos LD	0	Cilindros Positivos LI	0

Gleason Sumado BX	0
Invasión Perineural Biopsias	Desconocido
Invasión Vascular Biopsias	Desconocido
Invasión Linfática Biopsias	Desconocido
PIN Alto Grado Biopsias	Desconocido

Peso Prostata	72	Invasión Perineural PR	Desconocido
Gleason A en PR	4	Invasión Vascular PR	Desconocido
Gleason B en PR	3	Invasión Linfática PR	Desconocido
Gleason Sumado PR	7	PIN Alto Grado PR	Bilateral
Número de Focos Tumorales	5	Afectación Margen Apex	Sí

Registro: 1 de 202  
Número Historia Clínica CSUB

Imagen 21: Formulario electrónico utilizado para el ingreso de datos.

---

## 4.6 Grupos de análisis.

Inicialmente se describieron las características clínicas y anatomopatológicas del **grupo total de casos** que estuvo constituido por los 202 que cumplieron los criterios de inclusión de este trabajo.

Posteriormente, para efectos del análisis, los casos fueron distribuidos en distintos grupos de acuerdo a algunas de las variables analizadas que revestían especial interés:

- La totalidad de casos incluidos en el trabajo se distribuyeron para el análisis de acuerdo a la variable **estadio tumoral** en la prostatectomía radical. Los casos se distribuyeron según fue el estadio tumoral organoconfinado o no organoconfinado, lo que representó 99 y 103 casos respectivamente.
- De acuerdo a la variable **localización tumoral**, los 202 casos incluidos en la serie se distribuyeron en aquellos con tumor de predominio anterior, tumor de predominio posterior y tumor simétrico, lo que implicó 27, 136 y 39 casos respectivamente.
- Dentro de los 202 casos de la serie, se identificaron 117 casos que tuvieron un valor de 7 en la variable **Gleason sumado de la prostatectomía radical**. Se distribuyeron para el análisis entre aquellos con patrón de Gleason 3+4 y aquellos con patrón de Gleason 4+3, siendo éstos 76 y 41 casos respectivamente.
- Para valorar la diferencia en la graduación del valor de Gleason sumado de la biopsia entre anatomopatólogos, se identificaron los casos en que las biopsias no fueron realizadas en el Hospital Universitario de Bellvitge, y en los casos en que se pudieron recuperar las laminillas se comparó el valor de Gleason asignado inicialmente por el anatomopatólogo no especializado, con el valor asignado por el uropatólogo a la variable **Gleason sumado de la biopsia** tras la revisión de las mismas.

- Para el análisis de los tumores no significativos, se seleccionaron del total de casos aquellos con valor inferior a un centímetro en la variable **diámetro tumoral máximo**, lo que representó 17 casos.

## **5. RESULTADOS**

---

## **5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL TOTAL DE CASOS INCLUIDOS EN LA SERIE.**

Las variables clínicas del diagnóstico y el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos incluidos en la serie fueron analizadas de forma descriptiva. En un total de 130 casos se revisaron las laminillas de biopsia y se analizaron las características anatomopatológicas de éstas.

El esquema de análisis es el siguiente:

### **Análisis descriptivo de las variables clínicas de los 202 casos incluidos en la serie:**

- 5.1.1. Distribución por edad.
- 5.1.2. PSA.
- 5.1.3. Intervalo biopsia-prostatectomía radical.
- 5.1.4. Sesiones de biopsia para llegar al diagnóstico.
- 5.1.5. Relación entre el número de sesiones de biopsia para llegar al diagnóstico y el estadio tumoral.

### **Descripción de los hallazgos de las 130 biopsias diagnósticas que fueron revisadas:**

- 5.1.6. Número de cilindros obtenidos.
- 5.1.7. Número de cilindros positivos.
- 5.1.8. Distribución según el lado de la biopsia positiva.
- 5.1.9. Valor de Gleason.
- 5.1.10. Migración del valor de Gleason biopsia – prostatectomía radical.
- 5.1.11. Invasión perineural.

5.1.12. Invasión linfovascular.

5.1.13. Presencia de PIN de alto grado.

**Análisis descriptivo de los hallazgos en los 202 especímenes de prostatectomía radical incluidos en la serie:**

5.1.14. Peso.

5.1.15. Valor de Gleason.

5.1.16. Número de focos tumorales macroscópicos.

5.1.17. Diámetro tumoral máximo.

5.1.18. Lateralidad tumoral.

5.1.19. Margen quirúrgico positivo.

5.1.20. Relación entre margen quirúrgico positivo y estadio tumoral.

5.1.21. Presencia de invasión perineural.

5.1.22. Presencia de invasión linfovascular.

5.1.23. Presencia de PIN de alto grado.

5.1.24. Afectación capsular.

5.1.25. Extensión extraprostática.

5.1.26. Extensión extraprostática por zonas.

5.1.27. Estadio pT.

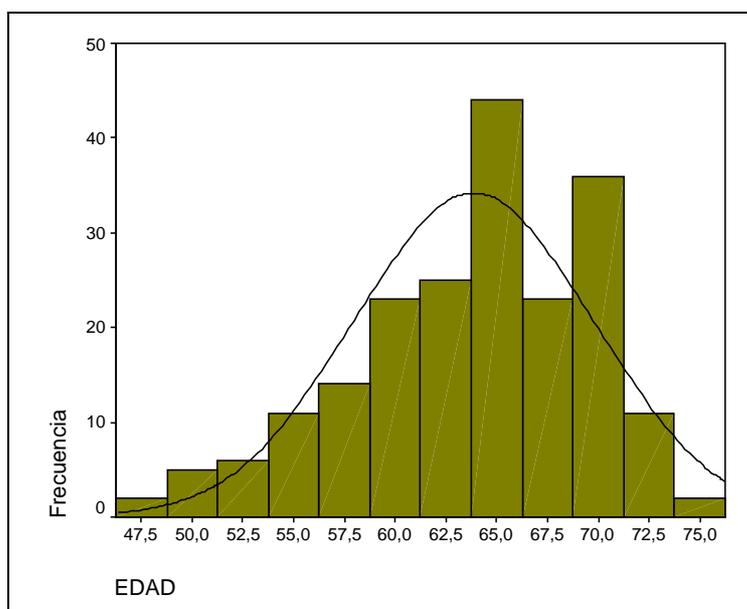
5.1.28. Estadio pN.

### 5.1.1 Distribución por edad de los 202 casos incluidos en la serie.

Tal como cabe esperar, la mayoría de pacientes tuvieron una edad alrededor de los 64 años, destacando un segundo pico a los 70 años; no obstante, llama la atención la tendencia a agruparse en los grupos de menor edad. Para realizar la prostatectomía radical en el Hospital Universitario de Bellvitge, se ha tenido en cuenta que la esperanza de vida del individuo sea superior a los 10 años, por lo que cada vez se tiende a operar individuos de menor edad. El paciente de 76 años se trató de una persona en excelente estado de salud y con una insistencia especial para ser operado (Tabla 1 / Figura 1).

Válidos	202
Promedio	63,86
Mediana	64,00
Mínimo	47
Máximo	76

**Tabla 1:** Estadística descriptiva de la edad del grupo total de pacientes.



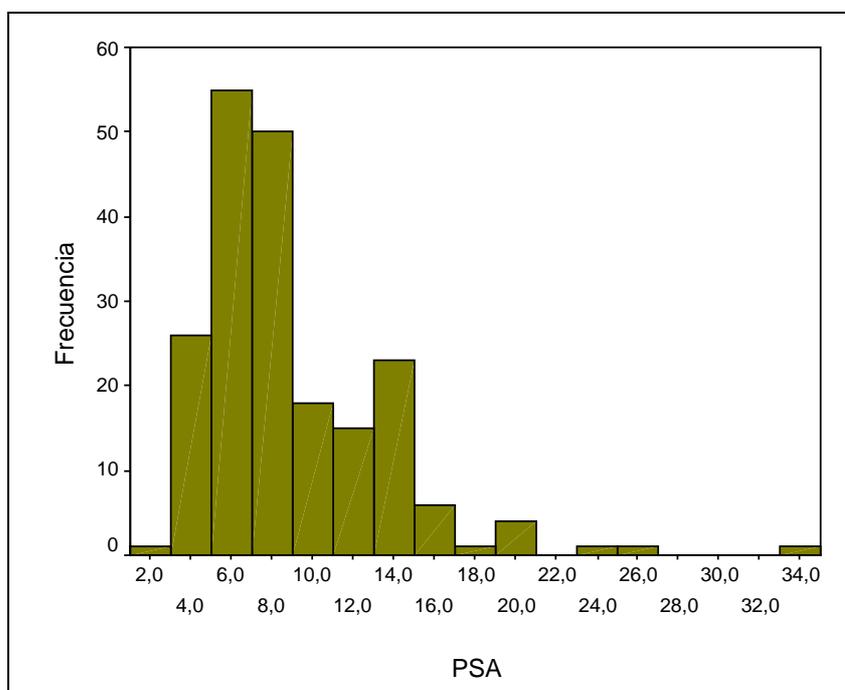
**Figura 1:** Histograma de la edad del grupo total de pacientes.

### 5.1.2 Valor de PSA en los 202 casos incluidos en la serie.

La mediana de PSA fue de 7,5 ng/ml. El valor mínimo de PSA correspondió a un paciente de 63 años, al que se le hicieron biopsias prostáticas en otro centro tras un episodio de prostatitis con elevación del PSA; se tomó 2,59 ng/ml como válido por considerarlo el valor basal correcto de PSA. El valor máximo 34,73 ng/ml, correspondió a un paciente de 68 años, que requirió cuatro sesiones de biopsia para ser diagnosticado y se interpretó como un posible tumor de zona transicional, por lo que se le ofreció la opción de la prostatectomía radical (Tabla 2 / Figura 2 ).

Validos	202
Promedio	8,800
Mediana	7,500
Mínimo	2,59
Máximo	34,73

**Tabla 2: Estadística descriptiva del PSA (ng/ml) dentro del grupo total de casos.**



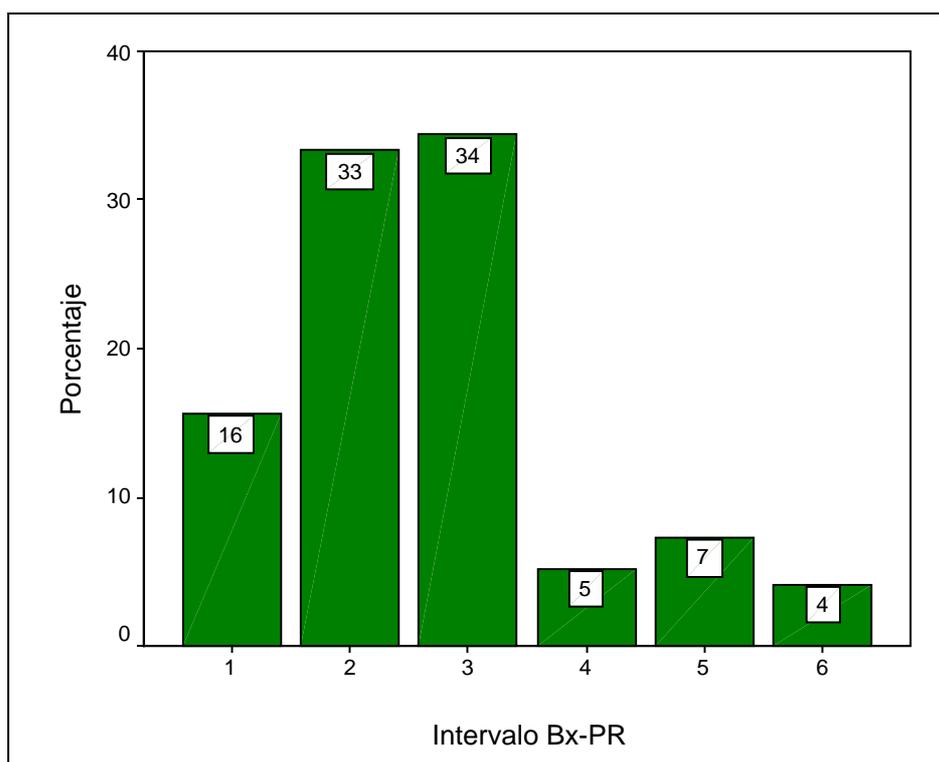
**Figura 2: Histograma del PSA (ng/ml) del grupo total de casos.**

### 5.1.3 Intervalo Biopsia-Prostatectomía Radical de los 202 casos incluidos en la serie.

Tal como se observa (Tabla 3 / Figura 3), el intervalo de tiempo transcurrido desde el momento de la biopsia positiva hasta la prostatectomía radical no superó en ningún caso los seis meses; el 83% de los pacientes fueron operados en un plazo igual o menor a los tres meses. Este hecho cabe desatacarse positivamente dentro del contexto de un hospital público de referencia, con una importante lista de espera quirúrgica como es nuestro centro.

Meses	Porcentaje
1	15,6
2	33,3
3	34,4
4	5,2
5	7,3
6	4,2

**Tabla 3: Intervalo de tiempo en meses desde la biopsia diagnóstica hasta la prostatectomía radical del grupo total de casos.**



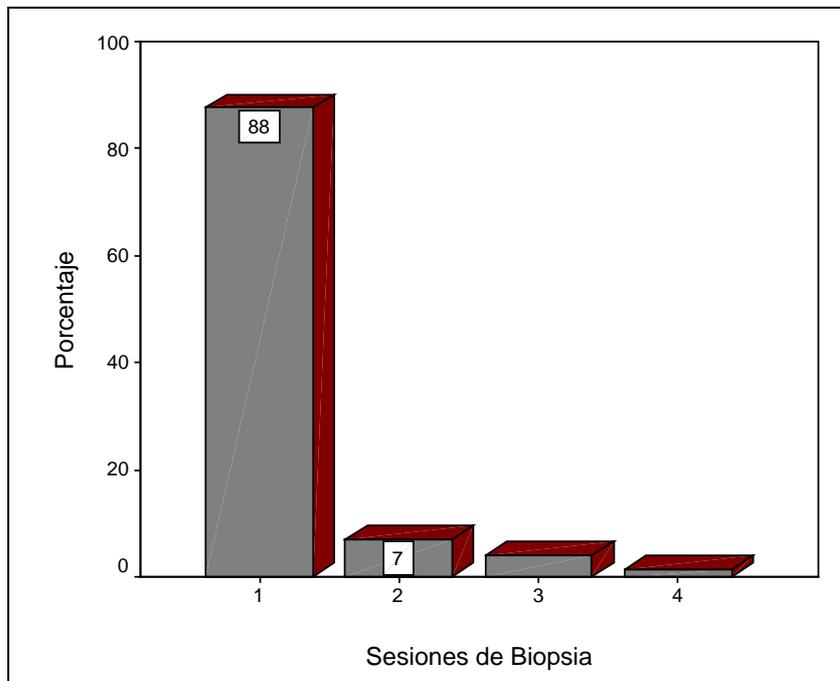
**Figura 3: Porcentaje de pacientes para cada intervalo de tiempo en meses desde la biopsia diagnóstica hasta la prostatectomía radical del grupo total de casos.**

#### **5.1.4 Sesiones de biopsia para llegar al diagnóstico de los 202 casos incluidos en la serie.**

El 88% de los casos de carcinoma de próstata fueron diagnosticados en la primera sesión de biopsia. El 12% requirieron más de una sesión para llegar al diagnóstico. En esta serie ningún paciente necesitó más de cuatro sesiones para llegar al diagnóstico (Tabla 4 / Figura 4). Los casos que precisaron cuatro sesiones de biopsia para llegar al diagnóstico, consistieron en pacientes con edades de 54, 61 y 68 años, PSA de 8,1, 14,6 y 34,7 ng/ml y estadiaje tumoral pT2b, pT3a y pT4 respectivamente.

Sesiones de Biopsia	Frecuencia	Porcentaje	% Válido	% Acumulado
Válidos 1	177	87,6	87,6	87,6
2	14	6,9	6,9	94,6
3	8	4,0	4,0	98,5
4	3	1,5	1,5	100,0
Total	202	100,0	100,0	

**Tabla 4:** Estadística descriptiva del número de sesiones de biopsia prostática para llegar al diagnóstico de adenocarcinoma en el grupo total de pacientes.



**Figura 4:** Distribución porcentual del número de sesiones de biopsia para llegar al diagnóstico de adenocarcinoma en el grupo total de pacientes.

### 5.1.5 Relación entre el número de sesiones de biopsia para llegar al diagnóstico y el estadio tumoral de los 202 casos incluidos en la serie.

La rentabilidad diagnóstica de cada una de las sesiones de biopsia varió en relación al estadio tumoral (Tabla 5). La primera sesión de biopsia detectó nueve de cada 10 casos con estadio tumoral pT3a y pT3b, pero sólo seis de cada diez con estadio pT2a. La segunda y tercera sesión de biopsia fueron más sensibles en los estadio pT2. Los casos con estadio tumoral avanzado son más fáciles de diagnosticar, pero es en éstos donde la intención curativa de la prostatectomía radical es menos efectiva.

		Estadio Patologico					Total
		T2a	T2b	T3a	T3b	T4	
BX PROSTATICAS 1	N	9	73	68	15	12	177
	% entre T_PATOL	60,0%	86,9%	94,4%	93,8%	80,0%	87,6%
2	N	4	5	2	1	2	14
	% entre T_PATOL	26,7%	6,0%	2,8%	6,3%	13,3%	6,9%
3	N	2	5	1			8
	% entre T_PATOL	13,3%	6,0%	1,4%			4,0%
4	N		1	1		1	3
	% entre T_PATOL		1,2%	1,4%		6,7%	1,5%
Total	N	15	84	72	16	15	202
	% entre T_PATOL	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabla 5: Estadística descriptiva del número de sesiones de biopsia prostática para llegar al diagnóstico y el estadio tumoral en el grupo total de pacientes.**

### 5.1.6 Número de cilindros obtenidos en los 130 casos en que se revisó la biopsia.

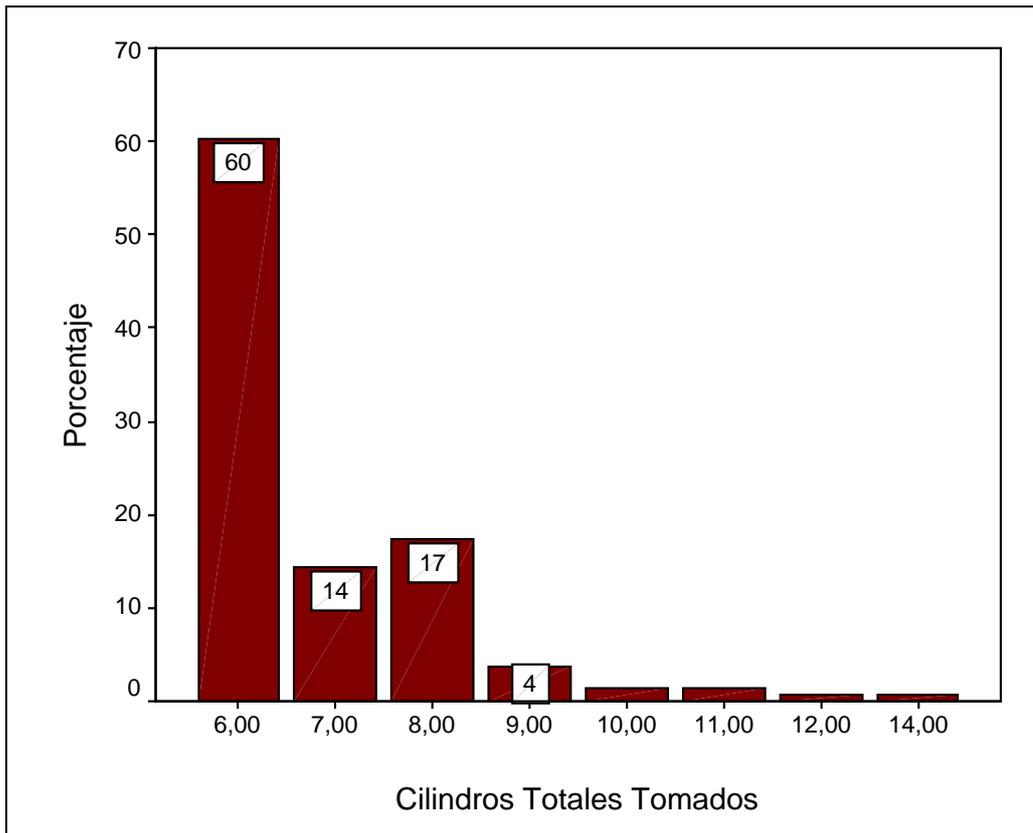
Las biopsias de un total de 130 pacientes pudieron ser leídas por el uropatólogo. En el 60% de los casos se trató estrictamente de biopsias por sextante y en general en el 90% de los casos se tomaron entre 6 y 8 cilindros de biopsia (Tabla 6 y 7 / Figura 5). Sólo se

obtuvieron 10 o más cilindros en el 4,6% de los casos. Todas las biopsias analizadas habían sido hechas en forma ambulatoria, sin anestesia o con anestesia local por infiltración.

Válidos	130
Perdidos	0
Promedio	6,842
Mediana	6,000
Minimo	6,00
Maximo	14,00

Cilindros	Frecuencia	%	% Válido	% Acumulado
6,00	79	60,2	60,2	60,2
7,00	18	14,3	14,3	74,4
8,00	22	17,3	17,3	91,7
9,00	5	3,8	3,8	95,5
10,00	2	1,5	1,5	97,0
11,00	2	1,5	1,5	98,5
12,00	1	,8	,8	99,2
14,00	1	,8	,8	100,0
Total	130	100,0	100,0	

**Tabla 6 y 7: Estadística descriptiva del número de cilindros obtenidos en la biopsia diagnóstica en los 130 casos en que ésta fue revisada.**



**Figura 5:** Distribución porcentual del número de cilindros obtenidos en la biopsia diagnóstica en los 130 casos en que ésta fue revisada.

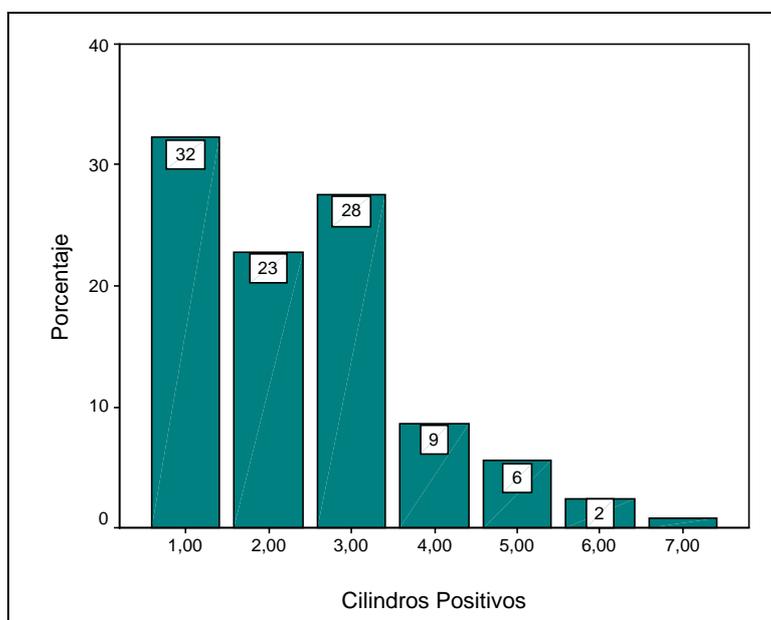
### **5.1.7 Número de cilindros positivos en los 130 casos en que se revisó la biopsia.**

El 83% de los pacientes tuvieron entre 1 y 3 cilindros positivos, siendo la mediana 2 (Tabla 8 y 9 / Figura 6). Una tercera parte tuvo un único cilindro positivo, hecho que debe interpretarse con cuidado ya que puede dar la presunción de poco volumen tumoral.

Válidos	130
Perdidos	0
Promedio	2,425
Mediana	2,000
Mínimo	1,00
Máximo	7,00

Cilindros Positivos	Frecuencia	%	% Válido	% Acumulado
1,00	42	32,3	32,3	32,3
2,00	30	22,8	22,8	55,1
3,00	36	27,6	27,6	82,7
4,00	11	8,7	8,7	91,3
5,00	7	5,5	5,5	96,9
6,00	3	2,4	2,4	99,2
7,00	1	,8	,8	100,0
Total	130	100,0	100,0	

**Tabla 8 y 9: Estadística descriptiva del número de cilindros positivos en la sesión diagnóstica en los 130 casos en que se revisó la biopsia.**



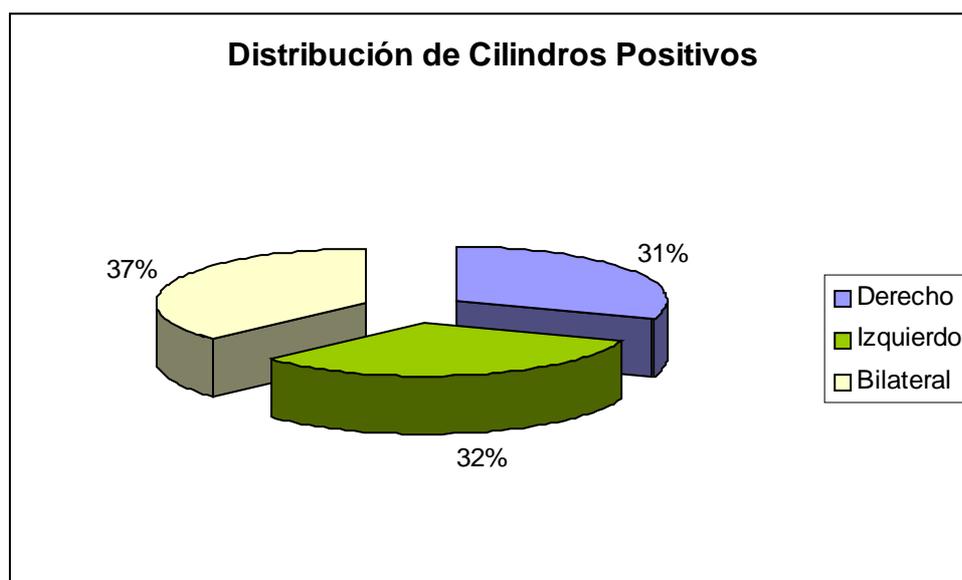
**Figura 6: Distribución porcentual del número de cilindros positivos en los 130 casos en que se revisó la biopsia.**

### 5.1.8 Distribución según el lado de la biopsia positiva en los 130 casos en que se revisó la biopsia.

Del total de casos en que se pudo recuperar la biopsia para revisión, se diagnosticó compromiso tumoral unilateral en el 63% de ellos, mientras en el 47% se confirmó compromiso bilateral (Tabla 10 / Figura 7). Los casos que presentaron compromiso unilateral en las biopsias se distribuyeron simétricamente entre el lado derecho e izquierdo.

	Casos	%
Derecho	40	30,7
Izquierdo	42	32,3
Bilateral	48	37,0
Total	130	100

**Tabla 10: Distribución de casos según el lado de la biopsia positiva en los 130 casos en que se revisó la biopsia.**



**Figura 7: Distribución porcentual de casos según el lado de la biopsia positiva.**

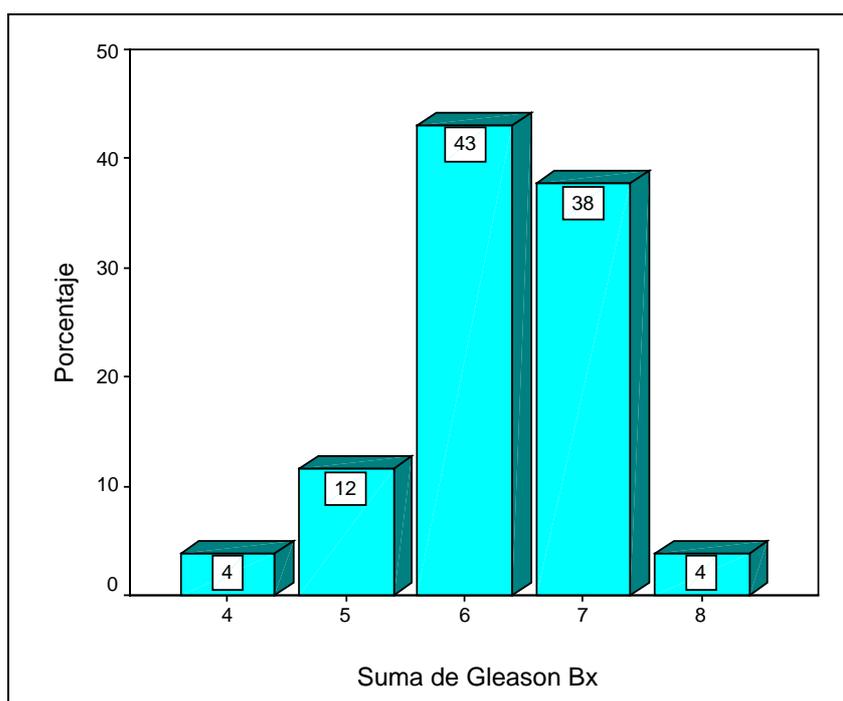
### 5.1.9 Valor de Gleason en la biopsia de los 130 casos en que ésta se revisó.

La mediana del valor de Gleason en el grupo total de biopsias fue de 6. El 93% de los casos incluidos tuvieron un Gleason entre 5 y 7 en el diagnóstico. De los cinco casos con Gleason 8, cuatro tenían un único cilindro positivo y uno tenía dos cilindros positivos (Tabla 11 y 12 / Figura 8). El poco material disponible en los cilindros de biopsia dificulta enormemente la correcta catalogación del valor de Gleason, por lo que la participación de un uropatólogo es imprescindible. No se catalogó ningún paciente con suma de Gleason 3, es decir, no hubo ningún caso en el que uno de los dos patrones de Gleason tuviera valor de 1, ya que para muchos anatomopatólogos especializados este valor es extremadamente raro y es prácticamente imposible de asignar basándose en biopsias obtenidas por punción. La mayoría de veces lo que aparenta ser patrón de Gleason 1 es en realidad hiperplasia adenomatosa atípica.

Validos	130
Promedio	6,26
Mediana	6,00
Mínimo	4
Máximo	8

Gleason	Frecuencia	%	% Válido	% Acumulado
4	5	3,8	3,8	3,8
5	15	11,5	11,5	15,4
6	56	43,1	43,1	58,5
7	49	37,7	37,7	96,2
8	5	3,8	3,8	100,0
Total	130	100,0	100,0	

**Tabla 11 y 12: Estadística descriptiva del valor de Gleason sumado en la biopsia de los 130 casos en que ésta se revisó.**



**Figura 8: Distribución porcentual del valor de Gleason de la biopsia en la biopsia de los 130 casos en que ésta se revisó.**

#### **5.1.10 Migración del valor de Gleason biopsia – prostatectomía radical de los 130 casos en que se revisó la biopsia.**

Al compararse el valor Gleason de la biopsia en los casos en que ésta estuvo disponible (130 casos), con el definitivo de la prostatectomía radical, se observó que 47 casos (36,1%) fueron infragraduados, 10 casos (7,7%) fueron sobregraduados y 73 casos (56,2%) coincidieron en el grado. La mayor migración a un grado superior se presentó en los casos que en la biopsia fueron Gleason 4 sumatorio, todos ellos migraron a un valor superior. El 53,4% de los que fueron Gleason 5 sumatorio en la biopsia migraron a Gleason 6 ó 7, y el 48% de los que fueron Gleason 6 en la biopsia pasaron a ser Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical. El valor que menos variación presentó fue el Gleason 7, ya que el 77,6% de los casos con este valor en la biopsia siguieron siéndolo en la prostatectomía radical. En los casos con sobregraduación destacan los que fueron catalogados como Gleason 8 en la biopsia, ya que de estos el

60% pasaron a tener un valor de 6 o 7 en el espécimen de prostatectomía radical (Tabla 13).

		GLEASON PR					Total	
		5	6	7	8	9		
GLEASON BX	4	N	4	1			5	
		% entre GLEASON BX	80,0%	20,0%			100,0	
		% entre GLEASON PR	30,8%	2,7%			3,8%	
	5	N	7	4	4		15	
		% entre GLEASON BX	46,7%	26,7%	26,7%		100,0	
		% entre GLEASON PR	53,8%	10,8%	5,6%		11,5%	
	6	N	2	26	27		1	56
		% entre GLEASON BX	3,6%	46,4%	48,2%		1,8%	100,0
		% entre GLEASON PR	15,4%	70,3%	38,0%		20,0%	43,1%
	7	N		5	38	2	4	49
		% entre GLEASON BX		10,2%	77,6%	4,1%	8,2%	100,0
		% entre GLEASON PR		13,5%	53,5%	50,0%	80,0%	37,7%
	8	N		1	2	2		5
		% entre GLEASON BX		20,0%	40,0%	40,0%		100,0
		% entre GLEASON PR		2,7%	2,8%	50,0%		3,8%
Total	N		13	37	71	4	5	130
	% entre GLEASON BX		10,0%	28,5%	54,6%	3,1%	3,8%	100,0
	% entre GLEASON PR		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

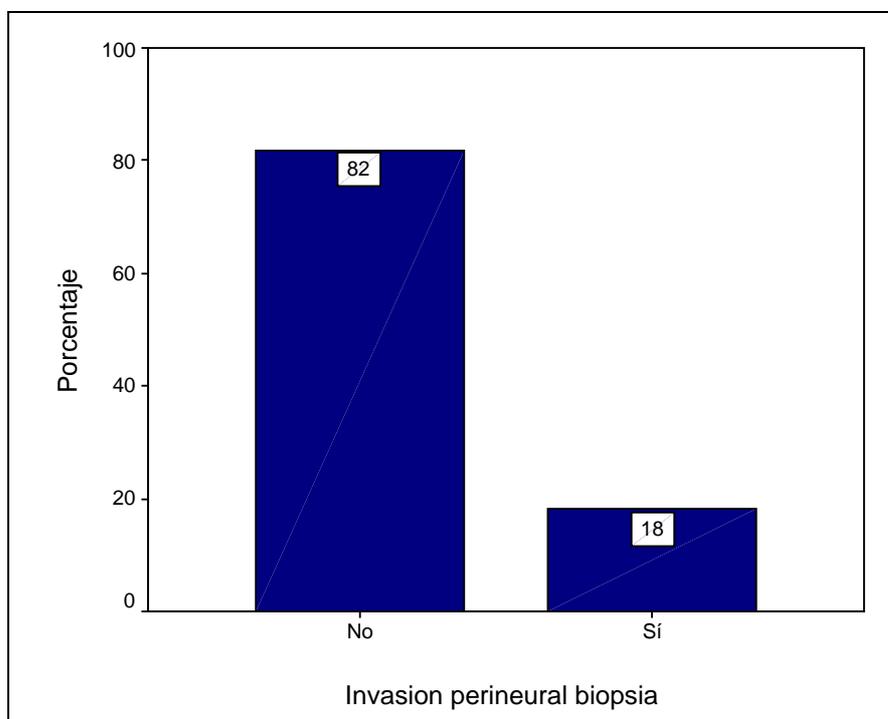
**Tabla 13: Relación entre el valor de Gleason de la biopsia y valor de Gleason en el espécimen de prostatectomía radical en los 130 casos en que se revisó la biopsia.**

### 5.1.11 Invasión perineural en la biopsia de los 130 casos en que ésta se revisó.

A pesar de buscarse explícitamente en las laminillas, solo se encontró invasión perineural en la biopsia en el 18% de los casos (Tabla 14 / Figura 9), situación que confirma la dificultad de la lectura de los cilindros por el bajo volumen de material contenido en ellos.

Invasión Perineural	Frecuencia	%	% Válido	% Acumulado
No	106	81,9	81,9	81,9
Sí	24	18,1	18,1	100,0
Total	130	100,0	100,0	

**Tabla 14:** Estadística descriptiva de la invasión perineural en la biopsia de los 130 casos en que ésta se revisó.



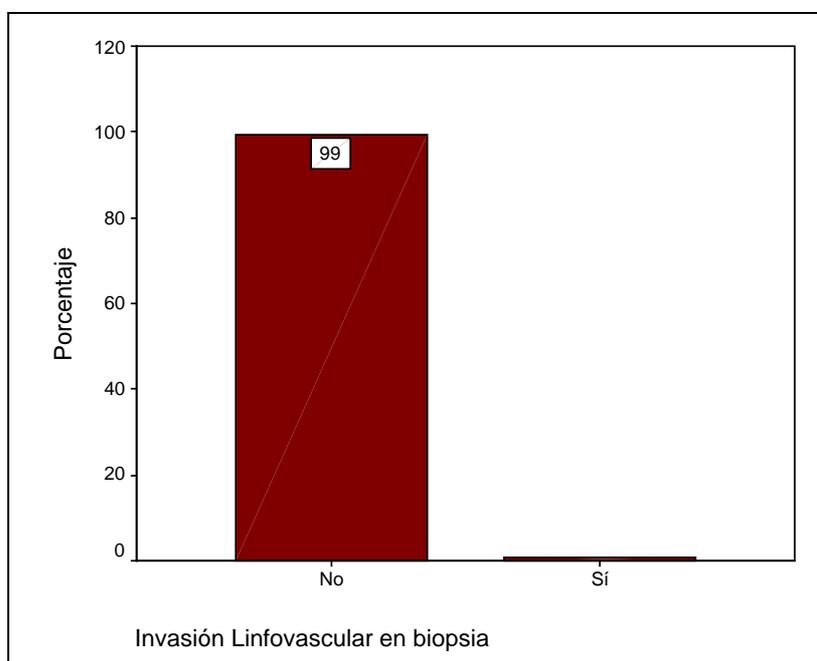
**Figura 9:** Distribución porcentual de la invasión perineural en la biopsia de los 130 casos en que ésta se revisó.

### 5.1.12 Invasión linfovascular en la biopsia de los 130 casos en que ésta se revisó.

Solamente se pudo confirmar invasión linfovascular en un solo caso en las biopsias (Tabla 15 / Figura 10). Se trató de un paciente de 69 años, PSA de 7,1 ng/ml y Gleason de 6 en las biopsias.

Invasión Linfovascular	Frecuencia	%	% Válido	% Acumulado
No	129	99,2	99,2	99,2
Sí	1	,8	,8	100,0
Total	130	100,0	100,0	

**Tabla 15:** Estadística descriptiva de la invasión linfovascular en la biopsia de los 130 casos en que ésta se revisó.



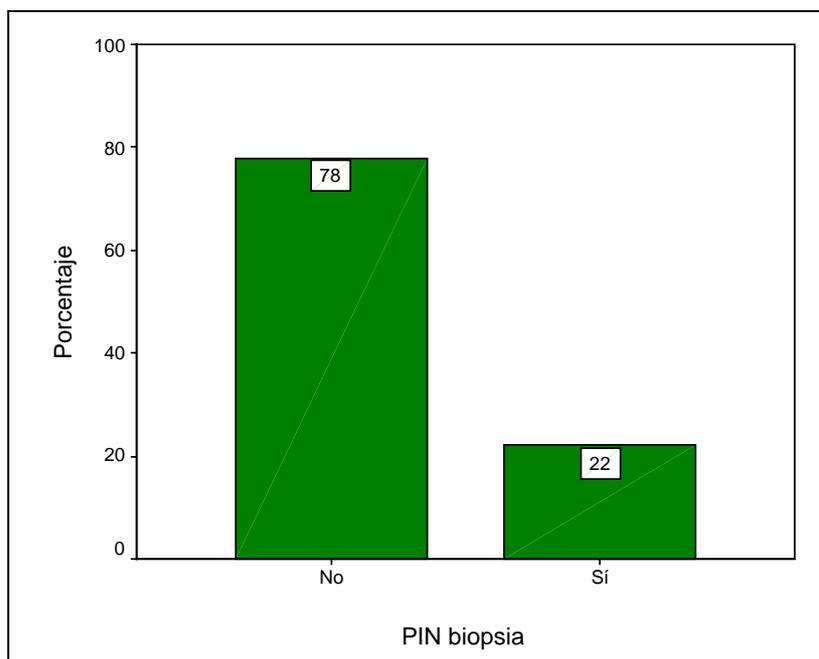
**Figura 10:** Distribución porcentual de la invasión linfovascular en la biopsia de los 130 casos en que ésta se revisó.

### 5.1.13 Presencia de PIN de alto grado en la biopsia de los 130 casos en que ésta se revisó.

De los 130 casos valorados, sólo se pudo confirmar la presencia de PIN de alto grado en 30 de ellos (22% de los casos) (Tabla 16 / Figura 11), situación que nuevamente confirma la dificultad al valorar las biopsias.

PIN	Frecuencia	%	% Válido	% Acumulado
No	100	78,0	78,0	78,0
Sí	30	22,0	22,0	100,0
Total	130	100,0	100,0	

**Tabla 16:** Estadística descriptiva de la presencia de PIN de alto grado en la biopsia de los 130 casos en que ésta se revisó.



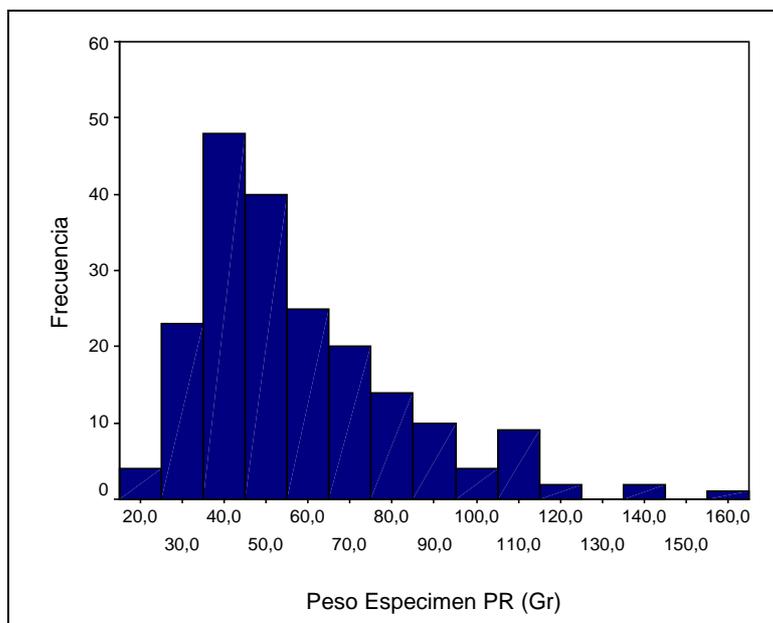
**Figura 11:** Distribución porcentual de la presencia de PIN de alto grado en la biopsia de los 130 casos en que ésta se revisó.

### 5.1.14 **Peso de los especímenes de prostatectomía radical de los 202 casos incluidos en la serie.**

El peso fue calculado en el laboratorio de Anatomía Patológica tras fijar las piezas de prostatectomía radical. Cada uno de los especímenes incluyó la próstata, vesículas seminales y ampollas deferenciales. La mediana del peso de las piezas de prostatectomía radical fue de 51,5 gramos, si bien el rango de peso estuvo comprendido entre 20 y 164 gramos (Tabla 17 / Figura 12). El amplio rango de peso pone de manifiesto la presencia de un componente de hiperplasia prostática en algunos de los casos, situación comprensible dado el grupo de edad de los pacientes estudiados.

Válido	202
Perdido	0
Promedio	57,38
Mediana	51,50
Mínimo	20
Máximo	164

**Tabla 17: Estadística descriptiva del peso en gramos del espécimen de la prostatectomía radical.**



**Figura 12: Histograma del peso de los especímenes de la prostatectomía radical en el grupo total de pacientes.**

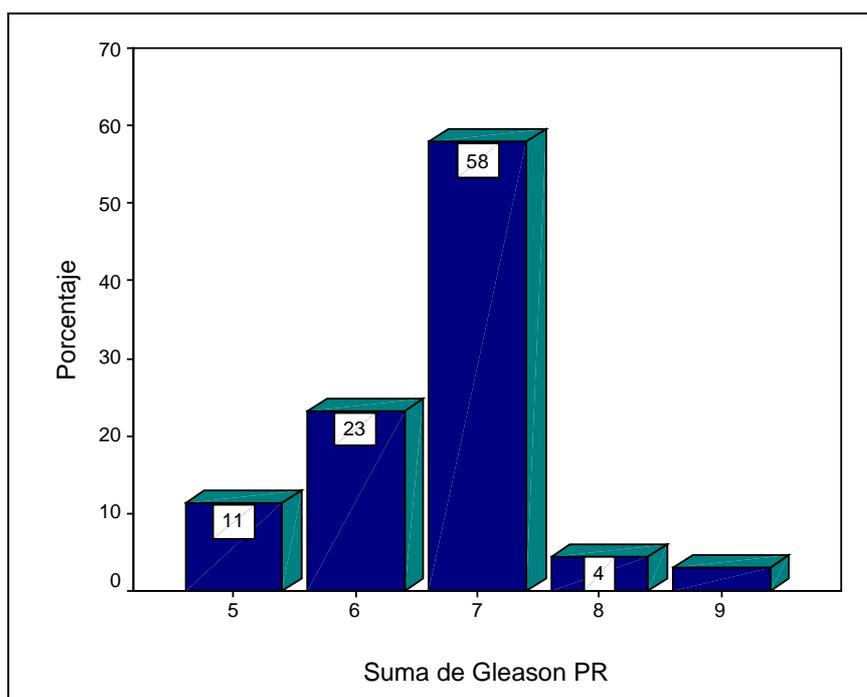
### 5.1.15 Distribución del valor de Gleason de los 202 casos incluidos en la serie.

Si bien el promedio de Gleason fue de 6,64, el valor predominante de Gleason en el espécimen de prostatectomía radical fue de 7, que corresponde al 58% del total de casos. No se presentó ningún caso con Gleason sumatorio inferior a 5. El 92% de los casos estuvieron comprendidos entre Gleason 5 y 7 (Tabla 18 y 19 / Figura 13), rango considerado de riesgo bajo e intermedio. De los casos que fueron Gleason 9 en el espécimen de prostatectomía radical, a uno se le había asignado Gleason 6 en la biopsia, a cuatro se les había asignado Gleason 7 y en el caso restante no se dispuso de la biopsia para revisión por el uropatólogo.

Válido	202
Perdido	0
Promedio	6,64
Mediana	7,00
Mínimo	5
Máximo	9

SUMA GLEASON				
	Frecuencia	%	% Válido	% Acumulado
5	23	11,4	11,4	11,4
6	47	23,3	23,3	34,7
7	117	57,9	57,9	92,6
8	9	4,5	4,5	97,0
9	6	3,0	3,0	100,0
Total	202	100,0	100,0	

**Tabla 18 y 19: Estadística descriptiva del valor de Gleason sumado del espécimen de prostatectomía radical en el grupo total de pacientes.**



**Figura 13: Distribución porcentual del valor de Gleason sumado en espécimen de prostatectomía radical del grupo total de pacientes.**

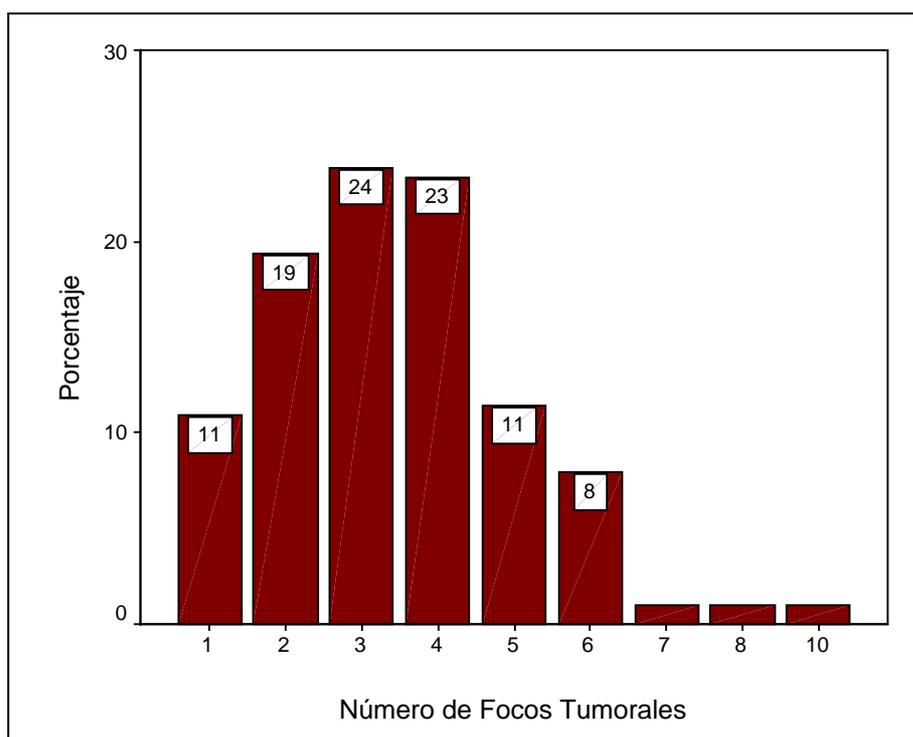
#### **5.1.16 Número de focos tumorales macroscópicos en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos incluidos en la serie.**

El promedio de focos tumorales macroscópicos, es decir, visibles a simple vista en el espécimen de prostatectomía radical fue de 3,45. En nueve de cada diez casos se confirmó la presencia de más de un foco tumoral macroscópico, lo que confirma la tendencia multicéntrica del carcinoma prostático. De los 202 casos analizados, 141 (70%) tuvieron tres o más focos tumorales (Tabla 20 y 21 / Figura 14). El hecho de encontrar en nuestra serie desde uno hasta diez focos tumorales macroscópicos, demuestra la variedad de presentación que puede tener el carcinoma prostático.

Válido	202
Promedio	3,45
Mediana	3,00
Mínimo	1
Máximo	10

Número de Focos Tumorales				
	Frecuencia	%	% Válido	% Acumulado
Valido 1	22	10,9	10,9	10,9
2	39	19,4	19,4	30,3
3	48	23,8	23,8	54,2
4	48	23,8	23,8	77,6
5	23	11,4	11,4	89,1
6	16	7,9	7,9	97,0
7	2	1,0	1,0	98,0
8	2	1,0	1,0	99,0
10	2	1,0	1,0	100,0
Total	202	100,0	100,0	
Total	202	100,0		

**Tabla 20 y 21:** Estadística descriptiva del número de focos macroscópicos observados en el espécimen de prostatectomía radical del grupo total de pacientes.



**Figura 14: Distribución porcentual del número de focos tumorales macroscópicos observados en el espécimen de prostatectomía radical del grupo total de pacientes.**

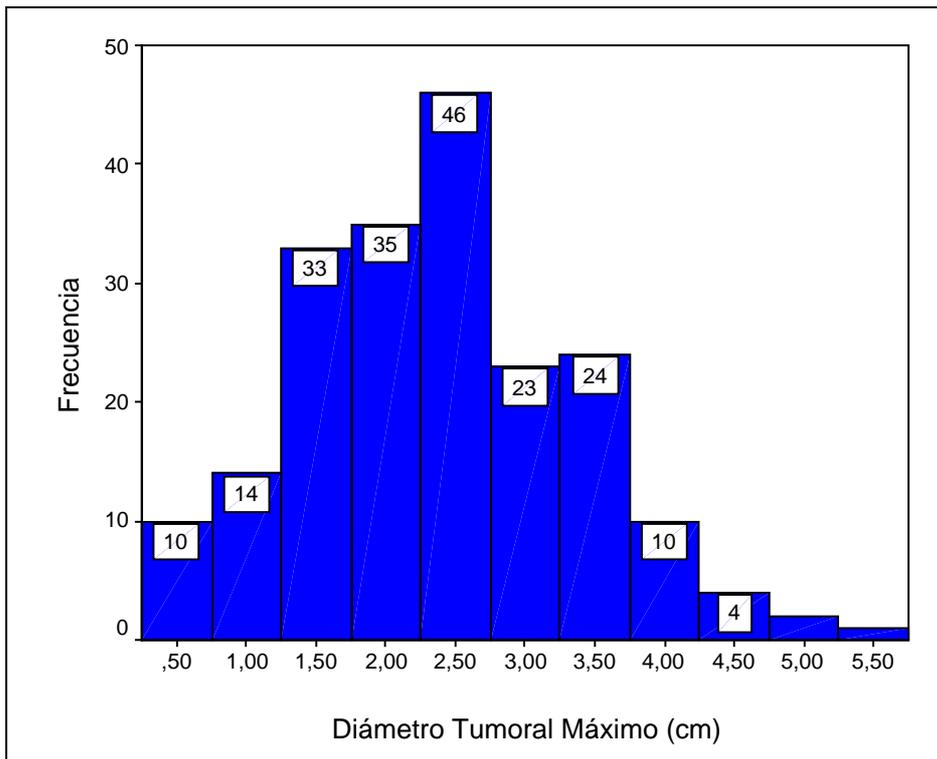
#### **5.1.17 Diámetro tumoral máximo en el espécimen prostatectomía radical de los 202 casos incluidos en la serie.**

El diámetro tumoral máximo, observado macroscópicamente en el espécimen de prostatectomía radical, midió en promedio 2,38 cm, encontrándose valores entre 0,3 cm y 5,5 cm. (Tabla 22 y 23 / Figura 15). De los 202 casos totales, 139 (68,8%) tuvieron entre 1,5 y 3,5 centímetros de diámetro tumoral máximo. Sorprende el hecho de que solamente 17 casos (8,5%) tuvieron un diámetro tumoral máximo inferior a un centímetro (de éstos sólo cuatro fueron unifocales, los otros trece tuvieron un promedio de 3,3 focos tumorales macroscópicos).

Válido	202
Perdido	0
Promedio	2,382
Mediana	2,400
Mínimo	,30
Máximo	5,50

	Frecuencia	Porcentaje	% Válido	% Acumulado
Válidos ,30	1	,5	,5	,5
,50	6	3,0	3,0	3,5
,60	3	1,5	1,5	5,0
,90	2	1,0	1,0	5,9
1,00	5	2,5	2,5	8,4
1,20	7	3,5	3,5	11,9
1,30	1	,5	,5	12,4
1,40	7	3,5	3,5	15,8
1,50	19	9,4	9,4	25,2
1,60	2	1,0	1,0	26,2
1,70	4	2,0	2,0	28,2
1,80	11	5,4	5,4	33,7
1,90	2	1,0	1,0	34,7
2,00	2	1,0	1,0	35,6
2,10	15	7,4	7,4	43,1
2,20	5	2,5	2,5	45,5
2,30	5	2,5	2,5	48,0
2,40	11	5,4	5,4	53,5
2,50	14	6,9	6,9	60,4
2,60	1	,5	,5	60,9
2,70	15	7,4	7,4	68,3
2,80	1	,5	,5	68,8
2,90	2	1,0	1,0	69,8
3,00	20	9,9	9,9	79,7
3,30	8	4,0	4,0	83,7
3,50	12	5,9	5,9	89,6
3,60	4	2,0	2,0	91,6
3,90	2	1,0	1,0	92,6
4,00	4	2,0	2,0	94,6
4,10	3	1,5	1,5	96,0
4,20	1	,5	,5	96,5
4,50	4	2,0	2,0	98,5
5,00	2	1,0	1,0	99,5
5,50	1	,5	,5	100,0
Total	202	100,0	100,0	

**Tabla 22 y 23: Estadística descriptiva del diámetro tumoral máximo en centímetros, observado en el espécimen de prostatectomía radical del grupo total de pacientes.**



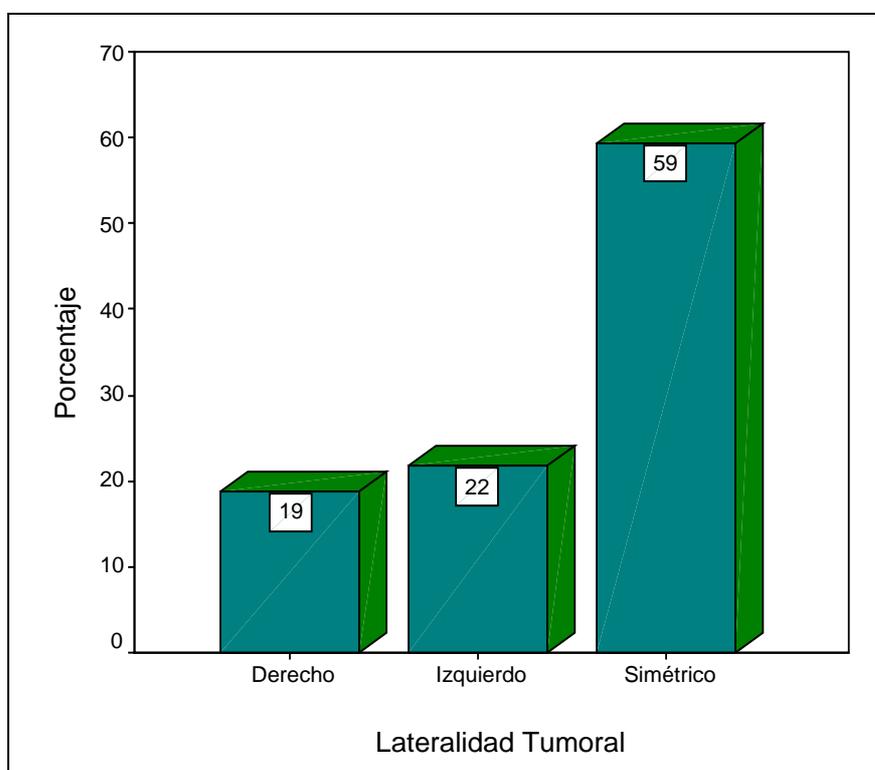
**Figura 15: Histograma del diámetro tumoral máximo en el espécimen de prostatectomía radical del grupo total de pacientes.**

### **5.1.18 Lateralidad tumoral de los 202 casos incluidos en la serie.**

En la valoración macroscópica del espécimen de prostatectomía radical, el 40,6% de los casos presentó un predominio unilateral de al menos el 75% del tejido tumoral (Tabla 24 / Figura 16). En los demás casos (59,4%) no hubo predominio tumoral hacia un lado, por lo que fueron considerados simétricos. Lo anterior contrasta con el hecho de que el 63% de las biopsias detectaron tumor solamente en un lóbulo prostático.

		Frecuencia	Porcentaje	% Válido	% Acumulado
Válidos	Derecho	38	18,8	18,8	18,8
	Izquierdo	44	21,8	21,8	40,6
	Simétrico	120	59,4	59,4	100,0
	Total	202	100,0	100,0	

**Tabla 24:** Estadística descriptiva de la distribución derecha o izquierda del tumor en el espécimen de prostatectomía radical del grupo total de pacientes.



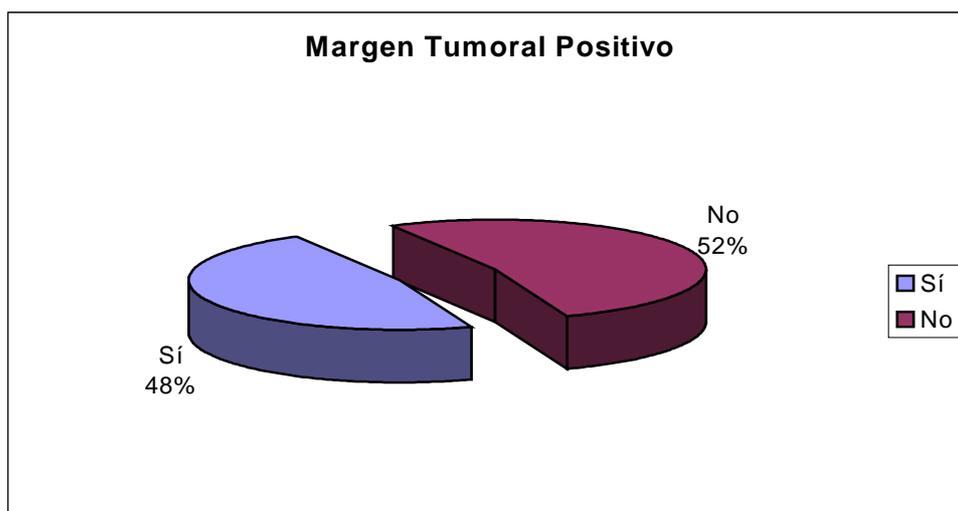
**Figura 16:** Distribución porcentual de la localización del tumor uni o bilateral en el espécimen de prostatectomía radical del grupo total de pacientes.

### 5.1.19 Número de casos con margen quirúrgico positivo de los 202 pacientes incluidos en la serie.

La valoración microscópica de los especímenes de prostatectomía radical demostró la presencia de margen quirúrgico positivo en 96 (47,5%) de los 202 casos (Tabla 25 / Figura 17). Un número importante de dichos márgenes pueden ser debidos a artefactos, pero no hay forma de especificarlos y su justo valor debe ser entendido individualmente en cada caso.

	Frecuencia	%
Sí	96	47,5
No	106	52,5
Total	202	100

**Tabla 25:** Estadística descriptiva de la presencia de margen quirúrgico positivo en el espécimen de prostatectomía radical del grupo total de pacientes.



**Figura 17:** Distribución porcentual del margen quirúrgico en el espécimen de prostatectomía radical del grupo total de pacientes.

### 5.1.20 Relación entre margen quirúrgico positivo y estadio tumoral en los 202 casos incluidos en la serie.

El estudio de los especímenes de prostatectomía radical demostró un aumento del margen quirúrgico positivo a medida que el estadio tumoral aumentó (Tabla 26), tal como se confirma con el hecho de que solo un caso con estadio pT2a presentó margen quirúrgico positivo, mientras que esta situación se dio en el 87,5% de los casos pT3b y en el 86,7% de los casos pT4.

			Estadio Tumoral					Total
			T2a	T2b	T3a	T3b	T4	
margen tumoral positivo	No	N	14	67	21	2	2	106
		% entre T_PATOL	93,3%	79,8%	29,2%	12,5%	13,3%	52,5%
	Sí	N	1	17	51	14	13	96
		% entre T_PATOL	6,7%	20,2%	70,8%	87,5%	86,7%	47,5%
Total		N	15	84	72	16	15	202
		% entre T_PATOL	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

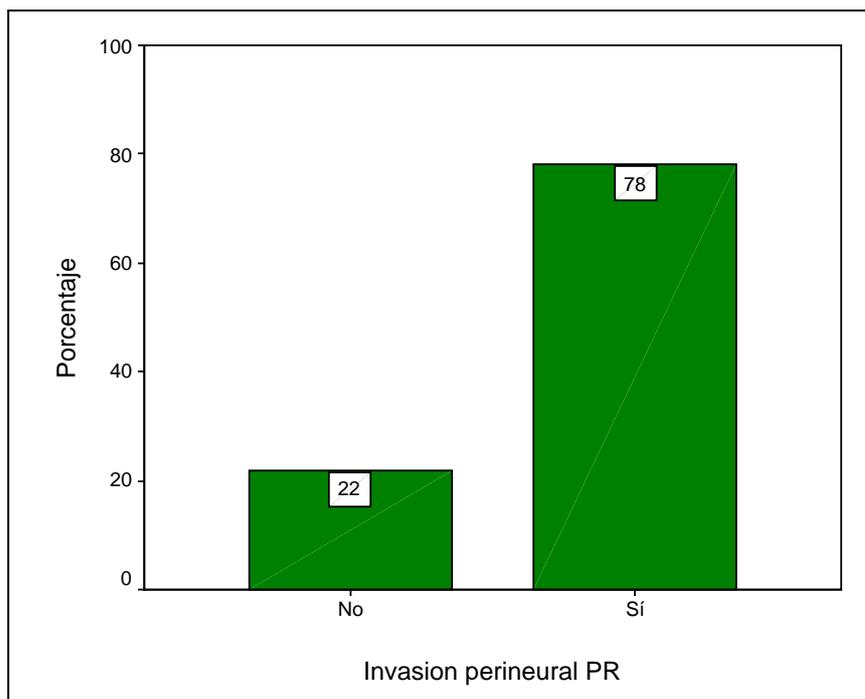
**Tabla 26: Relación entre margen quirúrgico positivo y estadio tumoral en el espécimen de prostatectomía radical del grupo total de pacientes.**

### 5.1.21 Invasión perineural en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos incluidos en la serie.

El análisis del espécimen de prostatectomía radical se encontró invasión perineural en 157 (77,7%) de los 202 casos estudiados (Tabla 27 / Figura 18), hecho que contrasta francamente con la invasión perineural encontrada en las biopsias que fue del 18%, situación debida a la poca sensibilidad de la biopsia en este apartado por la poca cantidad de tejido prostático estudiado.

Invasión Perineural		Frecuencia	%	% Válido	% Acumula
Válidos	No	44	21,8	21,9	21,9
	Sí	157	77,7	78,1	100,0
	Total	201	99,5	100,0	
Perdidos	Desconocid	1	,5		
Total		202	100,0		

**Tabla 27:** Estadística descriptiva de la invasión perineural en el espécimen de prostatectomía radical del grupo total de pacientes.



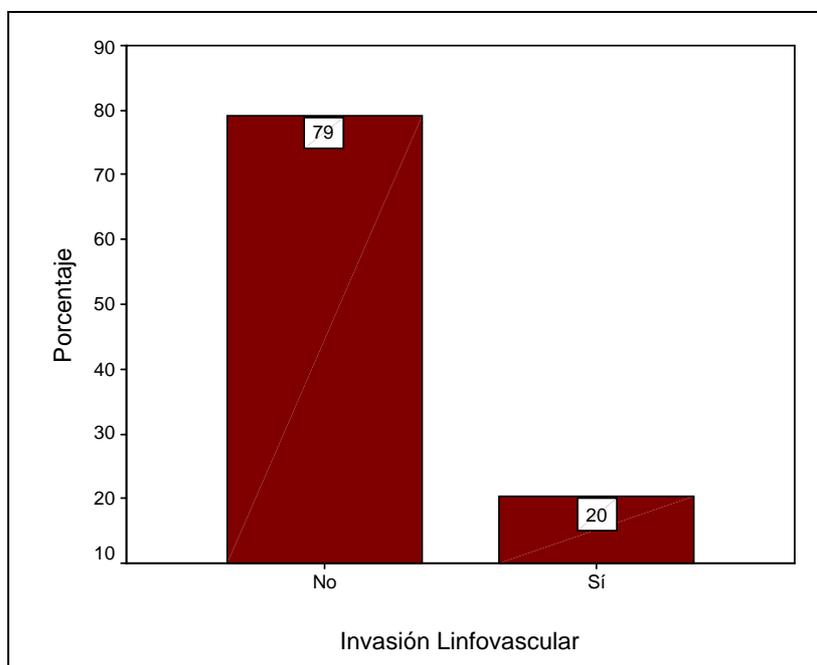
**Figura 18:** Distribución porcentual de la invasión perineural en la pieza de prostatectomía radical del grupo total de pacientes.

### 5.1.22 Invasión linfovascular en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos incluidos en la serie.

Se confirmó la presencia de invasión linfovascular en uno de cada cinco especímenes de prostatectomía radical (Tabla 28 / Figura 19). Al comparar este resultado con el 0,8% de invasión hallada en las biopsias, se pone nuevamente de manifiesto la poca sensibilidad de ésta para la detección de la invasión linfovascular.

Invasión Linfovascular	Frecuencia	%	% Válido	% Acumula
Válidos No	160	79,2	79,2	79,2
Sí	41	20,3	20,3	99,5
Desconocid	1	,5	,5	100,0
Total	202	100,0	100,0	

**Tabla 28:** Estadística descriptiva de la invasión linfovascular en el espécimen de prostatectomía radical del grupo total de pacientes.



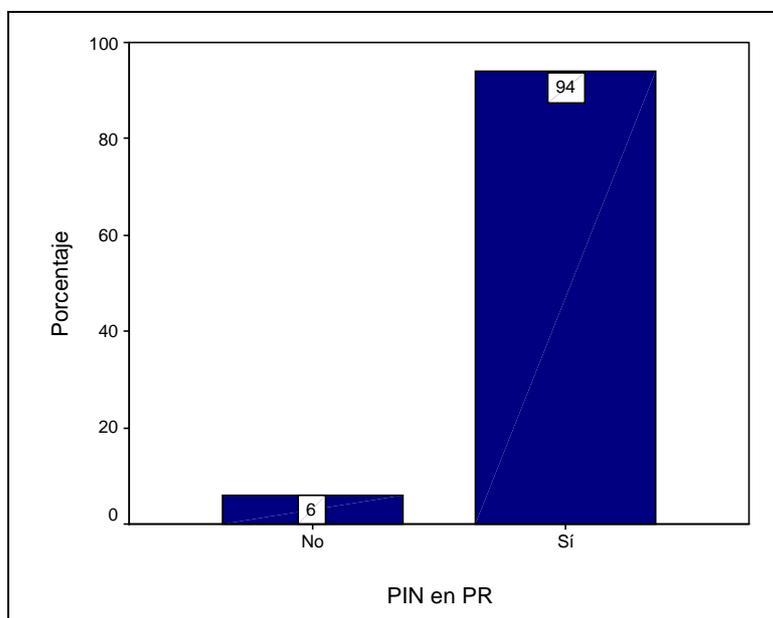
**Figura 19:** Distribución porcentual de la invasión linfovascular en la pieza de prostatectomía radical del grupo total de pacientes.

### 5.1.23 Presencia de PIN de alto grado en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos incluidos en la serie.

El análisis del espécimen de prostatectomía radical demostró la presencia de PIN de alto grado en 190 (94,1%) de los 202 casos analizados (Tabla 29 / Figura 20), número considerablemente mayor que el 22% detectado en las biopsias. De los 12 casos en que no se encontró PIN de alto grado, cuatro fueron Gleason 5, cuatro Gleason 6, tres Gleason 7 y uno Gleason 8.

PIN		Frecuencia	%	% Válido	% Acumula
Válidos	No	12	5,9	5,9	5,9
	Sí	190	94,1	94,1	100,0
	Total	202	100,0	100,0	

**Tabla 29:** Estadística descriptiva de la presencia de PIN de alto grado en el espécimen de prostatectomía radical del grupo total de pacientes.



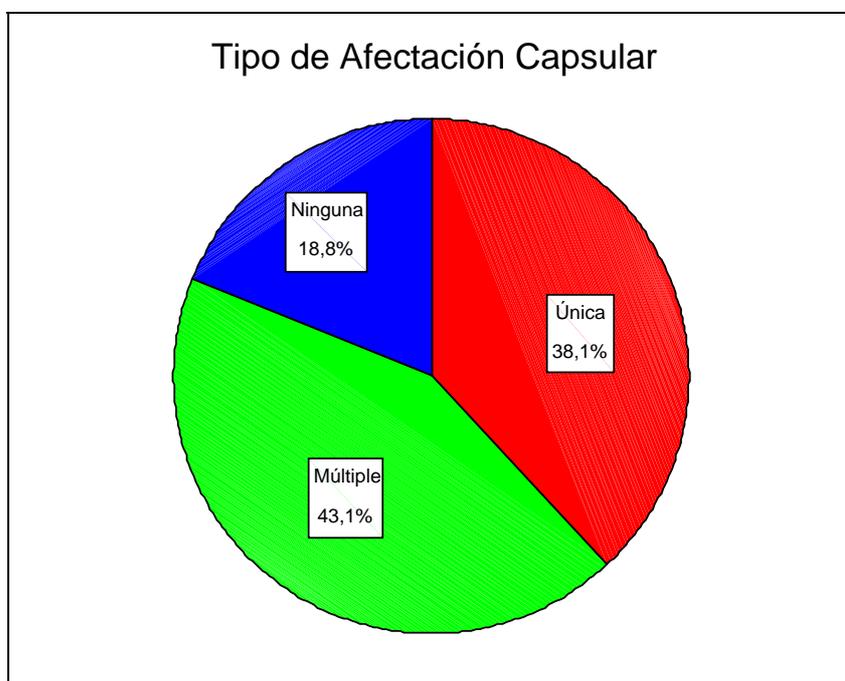
**Figura 20:** Distribución porcentual de la presencia de PIN de alto grado en la pieza de prostatectomía radical del grupo total de pacientes.

### 5.1.24 Afectación capsular en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos incluidos en la serie.

La cápsula prostática es una barrera anatómica contra la extensión extraprostática del carcinoma. En la valoración microscópica de los especímenes de prostatectomía radical se confirmó la afectación capsular (sin perforarla) por focos tumorales en el 81,2% de los casos, siendo más frecuente la afectación múltiple que la afectación en un único sitio de la cápsula (Tabla 30 / Figura 21).

Tipo Afectación Capsular	Frecuencia	Porcentaje	% Válido	% Acumulado
Válidos Única	77	38,1	38,1	38,1
Múltiple	87	43,1	43,1	81,2
Ninguna	38	18,8	18,8	100,0
Total	202	100,0	100,0	

**Tabla 30:** Estadística descriptiva del tipo de afectación capsular por el tumor en el espécimen de prostatectomía radical del grupo total de pacientes.



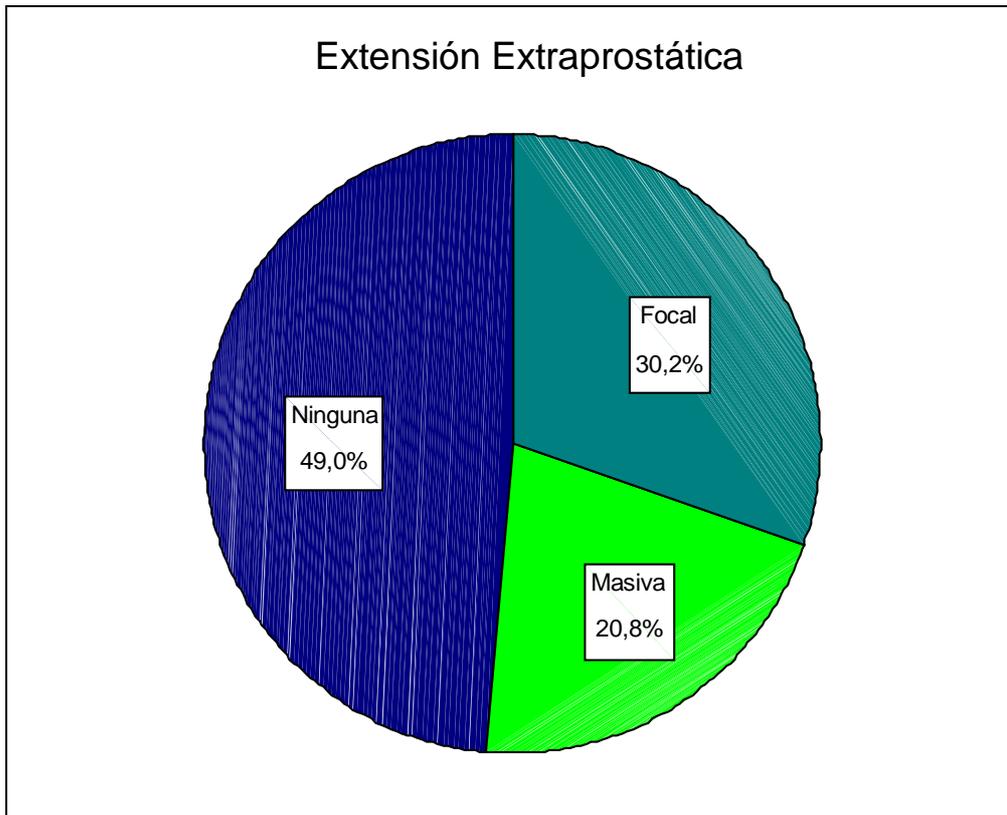
**Figura 21:** Distribución porcentual del tipo de afectación capsular por el tumor en la pieza de prostatectomía radical del grupo total de pacientes.

### 5.1.25 Extensión extraprostática en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos incluidos en la serie.

Se comprobó extensión extraprostática en algo más de la mitad de los casos (Tabla 31 / Figura 22), lo que obviamente tiene impacto sobre el estadio tumoral. Si bien la extensión extraprostática implica que el tumor no es organoconfinado, no necesariamente implica que éste haya sobrepasado el límite quirúrgico del espécimen, por lo que los resultados deben ser interpretados individualmente teniendo en cuenta la presencia o no de margen quirúrgico positivo.

Extensión		Frecuencia	Porcentaje	% Válido	% Acumulado
Válido	Focal	61	30,2	30,2	30,2
	Masiva	42	20,8	20,8	51,0
	Ninguna	99	49,0	49,0	100,0
	Total	202	100,0	100,0	

**Tabla 31: Estadística descriptiva del tipo de extensión extraprostática por el tumor en el espécimen de prostatectomía radical del grupo total de pacientes.**



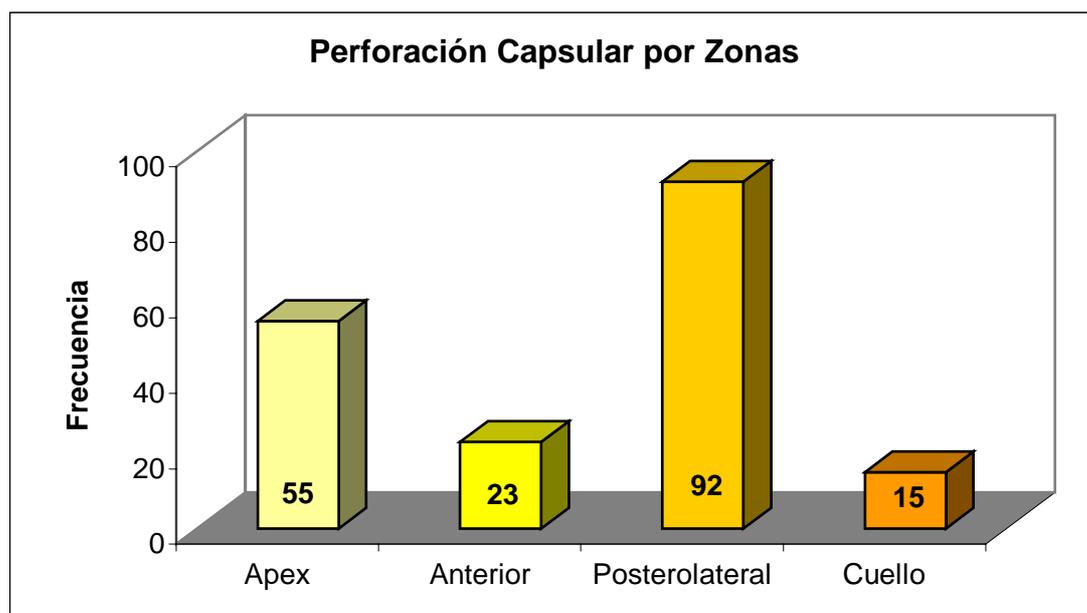
**Figura 22:** Distribución porcentual del tipo de extensión extraprostática por el tumor en la pieza de prostatectomía radical del grupo total de pacientes.

#### **5.1.26 Extensión extraprostática por zonas en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos incluidos en la serie.**

Cuando la extensión extraprostática es masiva, puede producirse en distintas zonas de la glándula prostática. Cada zona perforada se considera como un evento de extensión extraprostática. En total se presentaron 185 eventos de extensión extraprostática (Tabla 32 / Figura 23). La mayoría se dieron a nivel posterolateral (49,5%), seguido del ápex (29,7%), cara anterior (12,4%) y cuello vesical (8,2%).

	Frecuencia	%
Ápex	55	29,7
Anterior	23	12,4
Posterolateral	92	49,7
Cuello	15	8,2
Total	185	100

**Tabla 32:** Estadística descriptiva de la extensión extraprostática por zonas en el espécimen de prostatectomía radical del grupo total de pacientes.



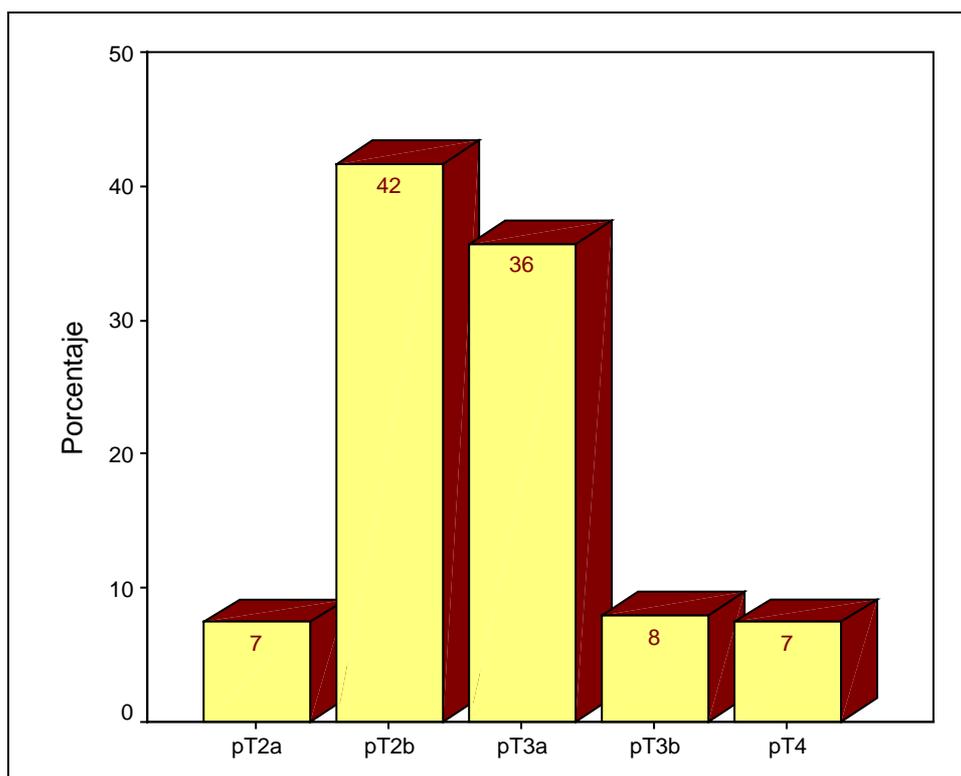
**Figura 23:** Distribución de la extensión extraprostática zonas en la pieza de prostatectomía radical del grupo total de pacientes.

### 5.1.27 Distribución por estadio pT en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos incluidos en la serie.

De acuerdo a la clasificación TNM de 1997, el estadio patológico más frecuente fue el pT2b (afectación intraprostática de ambos lóbulos) con 84 casos (41,6%), seguido por el pT3a (extensión extracapsular sin afectación de vesículas seminales) con 72 casos (35,6%). Se comprobó afectación de vesículas seminales en 16 casos (7,9%). Los 15 casos (7,4%) con estadio pT4 fueron debidos a afectación del cuello vesical por el tumor y no por extensión del mismo a órganos o tejidos vecinos. La afectación unilateral intraprostática por el tumor, estadio pT2a, se encontró en 15 casos (7,4%). Un total de 99 casos (49%) fueron organoconfinados y 103 (51%) fueron no organoconfinados (Tabla 33 / Figura 24).

		Frecuencia	Porcentaje	%	% Acumulado
Válidos	pT2a	15	7,4	7,4	7,4
	pT2b	84	41,6	41,6	49,0
	pT3a	72	35,6	35,6	84,7
	pT3b	16	7,9	7,9	92,6
	pT4	15	7,4	7,4	100,0
	Total	202	100,0	100,0	

**Tabla 33: Estadística descriptiva del estadio tumoral en el espécimen de prostatectomía radical del grupo total de pacientes.**



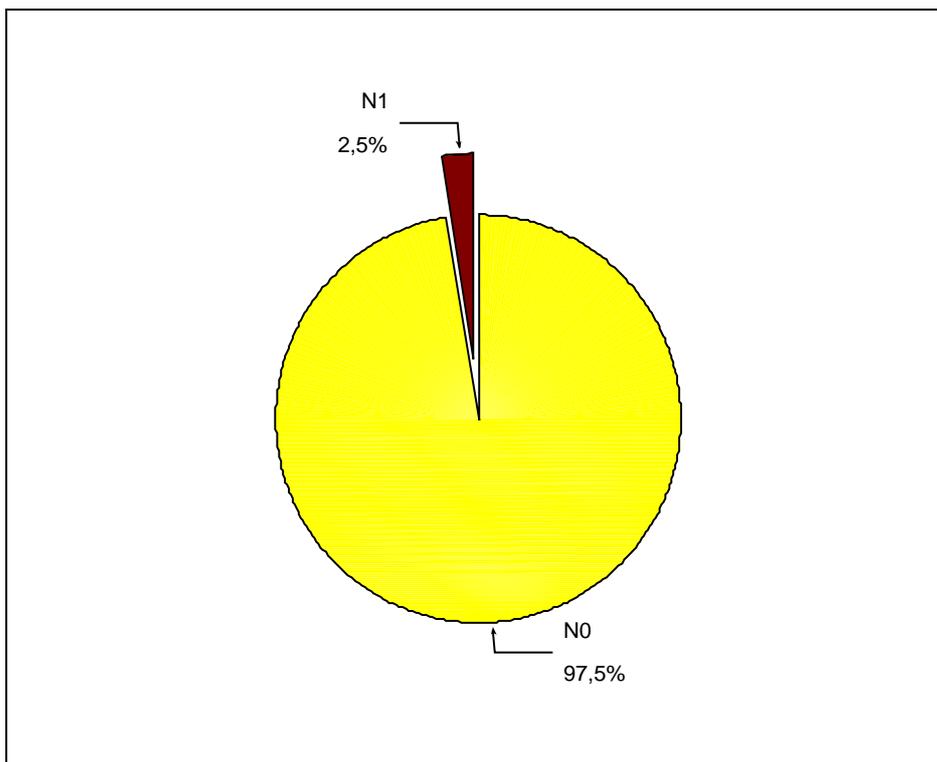
**Figura 24: Distribución porcentual del estadio tumoral en la pieza de prostatectomía radical del grupo total de pacientes.**

### **5.1.28 Distribución pN en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos incluidos en la serie.**

En todos los casos se realizó linfadenectomía iliobturatríz bilateral. El estudio microscópico de dichos ganglios reveló micrometástasis en 5 casos (2,5%) (Tabla 34 / Figura 25). Los pacientes en los que se presentaron los ganglios positivos tenían una edad inferior a los 70 años, con valores de PSA comprendidos entre 6,3 y 10,8 ng/ml. Dos de ellos presentaban invasión linfovascular en el espécimen de prostatectomía radical y el estadio tumoral fue pT2b en dos casos, pT3a en uno, pT3b en los restantes dos casos.

		Frecuencia	Porcentaje	% Válido	% Acumulado
Válido	N0	197	97,5	97,5	97,5
	N1	5	2,5	2,5	100,0
	Total	202	100,0	100,0	

**Tabla 34:** Estadística descriptiva del estadio ganglionar en el espécimen de prostatectomía radical del grupo total de pacientes.



**Figura 25:** Distribución porcentual del estadio ganglionar en la pieza de prostatectomía radical del grupo total de pacientes.

---

## **5.2 ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE LOS CASOS CON TUMOR ORGANOCONFINADO O NO ORGANOCONFINADO.**

Los 202 casos incluidos en la serie fueron distribuidos de acuerdo a la variable **estadio tumoral** entre aquellos con tumor organoconfinado (103 casos) y aquellos con tumor no organoconfinado (99 casos), siendo analizadas las variables clínicas del diagnóstico y el espécimen de prostatectomía radical. En un total de 130 casos se revisaron las laminillas de biopsia y se analizaron las características anatomopatológicas de éstas.

El esquema de análisis es el siguiente:

### **VARIABLES CLÍNICAS DE LOS 202 CASOS INCLUIDOS, COMPARADAS SEGÚN FUE EL TUMOR ORGANOCONFINADO O NO ORGANOCONFINADO:**

#### 5.2.1. PSA.

### **HALLAZGOS DE LAS 130 BIOPSIAS DIAGNÓSTICAS REVISADAS, COMPARADOS SEGÚN FUE EL TUMOR ORGANOCONFINADO O NO ORGANOCONFINADO:**

#### 5.2.2. Valor de Gleason.

#### 5.2.3. Número de cilindros positivos.

#### 5.2.4. Invasión perineural.

#### 5.2.5. Presencia de PIN de alto grado.

### **RESULTADOS DE LOS 202 ESPÉCIMENES DE PROSTATECTOMÍA RADICAL, COMPARADOS SEGÚN FUE EL TUMOR ORGANOCONFINADO O NO ORGANOCONFINADO:**

#### 5.2.6. Valor de Gleason.

#### 5.2.7. Número de focos tumorales macroscópicos.

- 5.2.8. Diámetro tumoral máximo.
- 5.2.9. Invasión perineural.
- 5.2.10. PIN de alto grado.
- 5.2.11. Presencia de margen quirúrgico positivo.
- 5.2.12. Distribución pN.

### 5.2.1 Valor de PSA en los 202 casos analizados según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.

Tal como cabría esperar, tras comparar el PSA entre los casos en los que el tumor estuvo organoconfinado con aquellos en que no lo fue, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,005$ ) entre ambos grupos (Tabla 35 y 36), siendo el promedio para los organoconfinados 7,9 ng/ml y para los no organoconfinados 9,6 ng/ml. Lo anterior pone de manifiesto que los casos con extensión extraprostática tienen mayor cantidad de volumen tumoral y por lo tanto más producción de PSA.

	Promedio	N	D.S.	Mínimo	Máximo	Mediana
T0 a T2b	7,920	99	3,127	2,59	16,80	7,400
T3a a T4	9,647	103	5,248	3,50	34,73	7,500
Total	8,800	202	4,415	2,59	34,73	7,500

ANOVA	Suma Cuadrados	df	Promedio Cuadrados	F	Sig.
Entre Grupos	150,46	1	150,46	7,987	,005
Dentro Grupos	3768,01	200	18,84		
Total	3918,48	201			

**Tabla 35 y 36: Estadística descriptiva y análisis de la varianza del PSA según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.**

### 5.2.2 Valor de Gleason en las 130 biopsias revisadas según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.

Si bien no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos al valorar el Gleason de las biopsias, los casos con tumor limitado a la glándula presentaron una clara tendencia a presentar valores de Gleason inferiores. Tal como lo demuestra el hecho de que de los casos limitados a la glándula, el 68,6% de los casos fueron Gleason 6 o menos, mientras que en los casos con compromiso extraprostático solamente el 47,5% fueron Gleason 6 o menos. Igualmente, es de anotar que en este último grupo no se presentó ningún caso con Gleason 4 en las biopsias, situación que se dio en el 7,2% de los casos limitados a la próstata (Tabla 37 y 38).

		SUMA GLEASON BX					Tota
		4	5	6	7	8	
T0 a T2b	N	5	10	32	19	3	69
	% entre t recodificada	7,2%	14,5	46,4	27,5	4,3%	100,0
	% entre SUMA GLEASON	100,0	66,7	57,1	38,8	60,0	53,1
T3a a T4	N		5	24	30	2	61
	% entre t recodificada		8,2%	39,3	49,2	3,3%	100,0
	% entre SUMA GLEASON		33,3	42,9	61,2	40,0	46,9
Tota	N	5	15	56	49	5	130
	% entre t recodificada	3,8%	11,5	43,1	37,7	3,8%	100,0
	% entre SUMA GLEASON	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

	Promedio	N	D.S.	Mínimo	Máximo	Mediana
T0 a T2b	6,07	69	,94	4	8	6,00
T3a a T4	6,48	61	,70	5	8	7,00
Total	6,26	130	,86	4	8	6,00

**Tabla 37 y 38: Distribución y estadística descriptiva del valor de Gleason sumado en la biopsia según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.**

### 5.2.3 Número de cilindros positivos en las 130 biopsias revisadas según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.

Los casos con tumor limitado a la próstata presentaron una clara tendencia a tener menor cantidad de cilindros afectados en la biopsia prostática (Tabla 39), lo que puede sugerir una mayor facilidad para el diagnóstico de los casos con compromiso extraprostático.

	Promedio	N	S.D.	Mínimo	Máximo	Mediana
T0 a T2b	2,101	69	1,177	,00	5,00	2,000
T3a a T4	2,672	61	1,556	,00	7,00	2,000
Total	2,369	130	1,392	,00	7,00	2,000

**Tabla 39:** Estadística descriptiva del número de cilindros positivos en la biopsia según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.

### 5.2.4 Invasión perineural en las 130 biopsias revisadas según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.

Sin existir una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos, se encontró mayor presencia de invasión perineural en los casos en los que el tumor no estuvo limitado a la glándula (11,6% contra 24,6%) (Tabla 40). Esta situación puede ser debida realmente a una mayor afectación perineural en los casos más avanzados, o también por ser más fácil de diagnosticar al haber más material con afectación tumoral para ser valorado (mayor número de cilindros afectados).

		Invasión perineural biopsia		Total
		No	Sí	
T0 a T2b	N	61	8	69
	% entre t recodificada	88,4%	11,6%	100,0
	% entre Invasión perineural biopsia	57,0%	34,8%	53,1%
T3a a T4	N	46	15	61
	% entre t recodificada	75,4%	24,6%	100,0
	% entre Invasión perineural biopsia	43,0%	65,2%	46,9%
Total	N	107	23	130
	% entre t recodificada	82,3%	17,7%	100,0
	% entre Invasión perineural biopsia	100,0	100,0	100,0

**Tabla 40: Invasión perineural en la biopsia según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.**

### **5.2.5 Presencia de PIN de alto grado en las 130 biopsias revisadas según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.**

El estudio microscópico de las biopsias no reveló diferencias en cuanto a la presencia de PIN de alto grado entre los dos grupos, encontrándose en uno de cada cinco casos aproximadamente (Tabla 41). Esto sugiere que el PIN de alto grado puede estar relacionado con la presencia de tumor, pero no necesariamente con el grado del mismo.

		PIN biopsia		Total
		No	Sí	
T0 a T2b	N	53	16	69
	% entre t recodificada	76,8%	23,2%	100,0
	% entre PIN biopsia recodificado	52,5%	55,2%	53,1%
T3a a T4	N	48	13	61
	% entre t recodificada	78,7%	21,3%	100,0
	% entre PIN biopsia recodificado	47,5%	44,8%	46,9%
Total	N	101	29	130
	% entre t recodificada	77,7%	22,3%	100,0
	% entre PIN biopsia recodificado	100,0	100,0	100,0

**Tabla 41: Presencia de PIN de alto grado en la biopsia según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.**

### **5.2.6 Valor de Gleason en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos analizados según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.**

El análisis del valor de Gleason en el espécimen de prostatectomía radical presentó una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre los casos con compromiso tumoral extraprostático y los que no lo tienen (Tabla 42, 43 y 44). Los especímenes con Gleason 5 y 6, considerados de riesgo de progresión bioquímica bajo, representaron el 52,6% de los casos de tumor organoconfinado, mientras que solamente fueron el 17,5% de los no organoconfinados. Los casos con Gleason 7 estuvieron presentes en cuatro de cada diez especímenes organoconfinados, mientras que lo estuvieron en 7 de cada diez de los no organoconfinados. En ambos grupos se encontraron casos con Gleason 8 y 9, pero en los tumores limitados a la próstata fueron casi cuatro veces menos frecuentes que en los tumores con compromiso extraprostático.

		SUMA GLEASON PR					Total
		5	6	7	8	9	
T0 a T2b	N	17	35	44	2	1	99
	% entre t recodificada	17,2	35,4	44,4	2,0	1,0	100,0
	% entre SUMA GLEASON	73,9	74,5	37,6	22,2	16,7	49,0
T3a a T4	N	6	12	73	7	5	103
	% entre t recodificada	5,8	11,7	70,9	6,8	4,9	100,0
	% entre SUMA GLEASON	26,1	25,5	62,4	77,8	83,3	51,0
Tota	N	23	47	117	9	6	202
	% entre t recodificada	11,4	23,3	57,9	4,5	3,0	100,0
	% entre SUMA GLEASON	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

	Promedio	N	D.S.	Mínimo	Máximo	Mediana
T0 a T2b	6,34	99	,82	5	9	6,00
T3a a T4	6,93	103	,78	5	9	7,00
Total	6,64	202	,85	5	9	7,00

ANOVA	Suma Cuadrados	df	Promedio Cuadrados	F	Sig.
Entre Grupos	17,48	1	17,48	27,14	,000
Dentro Grupos	128,84	200	,644		
Total	146,33	201			

**Tabla 42, 43 y 44: Distribución, estadística descriptiva y análisis de la varianza del valor de Gleason sumado en el espécimen de prostatectomía radical según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.**

### 5.2.7 Número de focos tumorales macroscópicos en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos analizados según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.

No se observó relación entre el número de focos tumorales y aumento del estadio tumoral en el espécimen de prostatectomía radical. El número de focos tumorales macroscópicos visibles en el espécimen de prostatectomía radical no varió significativamente entre los dos grupos, siendo el promedio global de 3,45 focos tumorales por caso (Tabla 45 y 46).

		FOCOS TUMORALES									Total
		1	2	3	4	5	6	7	8	10	
T0 a T2b	N	10	18	26	20	12	11	1			98
	% entre t recodificada	10,2%	18,4%	26,5%	20,4%	12,2%	11,2%	1,0%			100,0%
	% entre FOCOS TUMORALE	45,5%	46,2%	54,2%	42,6%	52,2%	68,8%	50,0%			48,8%
T3a a T4	N	12	22	22	27	11	5	1	2	2	103
	% entre t recodificada	11,7%	21,4%	21,4%	25,2%	10,7%	4,9%	1,0%	1,9%	1,9%	100,0%
	% entre FOCOS TUMORALE	54,5%	53,8%	45,8%	57,4%	47,8%	31,3%	50,0%	100,0%	100,0%	51,2%
Total	N	22	40	48	47	23	16	2	2	2	202
	% entre t recodificada	10,9%	19,4%	23,9%	23,4%	11,4%	8,0%	1,0%	1,0%	1,0%	100,0%
	% entre FOCOS TUMORALE	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

	Promedio	N	D.S.	Mínimo	Máximo	Mediana
T0 a T2b	3,44	98	1,51	1	7	3,00
T3a a T4	3,46	103	1,79	1	10	3,00
Total	3,45	201	1,66	1	10	3,00

**Tabla 45 y 46: Distribución y estadística descriptiva del número de focos tumorales macroscópicos en el espécimen de prostatectomía radical según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.**

### 5.2.8 Diámetro tumoral máximo en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos analizados según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.

Durante el estudio macroscópico de los especímenes de prostatectomía radical, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre los tumores que estuvieron limitados a la glándula prostática y los que no lo estuvieron, siendo el diámetro tumoral máximo 1,8 y 2,8 cm. respectivamente (Tabla 47 y 48). Esto confirma que los tumores con compromiso extraprostático presentan más cantidad de tejido tumoral dado que el diámetro tumoral máximo es una representación directa del volumen del tumor.

	Promedio	N	D.S.	Mínimo	Máximo	Mediana
T0 a T2b	1,883	99	,8195	,30	4,10	1,800
T3a a T4	2,861	103	,9013	,60	5,50	2,700
Total	2,382	202	,9897	,30	5,50	2,400

ANOVA	Suma Cuadrados	df	Promedio Cuadrados	F	Sig.
Entre Grupos	48,21	1	48,21	64,86	,000
Dentro Grupos	148,67	200	,743		
Total	196,89	201			

**Tabla 47 y 48: Estadística descriptiva y análisis de la varianza del diámetro tumoral máximo en el espécimen de prostatectomía radical según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.**

### 5.2.9 Invasión perineural en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos analizados según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.

Al valorar la invasión perineural en los especímenes de prostatectomía radical, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los especímenes con tumor limitado a la próstata al compararlos con aquellos en que el tumor no lo estaba

( $p < 0,001$ ). Cuando el tumor estuvo organoconfinado se observó invasión perineural en el 66,7% de los casos, mientras que en los que no lo estaba se observó en el 89,2% de los casos (Tabla 49 y 50). Dado que la invasión perineural es uno de los mecanismos por los que el adenocarcinoma de próstata puede extenderse fuera de la glándula, de los resultados se desprende que dos terceras partes de los casos que fueron organoconfinados podrían haber progresado a un estadio tumoral mayor en poco tiempo; hecho que refuerza el concepto de actuar tempranamente con intención curativa. Las biopsias habían detectado la tendencia a tener más invasión perineural de los casos no limitados a la próstata, pero no hubo diferencia estadísticamente significativa.

		Invasión perineural PR		Total
		No	Sí	
T0 a T2b	N	33	66	99
	% entre t recodificada	33,3%	66,7%	100,0
	% entre Invasión perineural PR	75,0%	42,0%	49,3%
T3a a T4	N	12	91	103
	% entre t recodificada	10,8%	89,2%	100,0
	% entre Invasión perineural PR	25,0%	58,0%	50,7%
Total	N	45	157	202
	% entre t recodificada	21,9%	78,1%	100,0
	% entre Invasión perineural PR	100,0	100,0	100,0

ANOVA	Suma Cuadrados	df	Promedio Cuadrados	F	Sig.
Entre Grupos	2,554	1	2,554	15,97	,000
Dentro Grupos	31,81	199	,160		
Total	34,36	200			

**Tabla 49 y 50: Distribución y análisis de la varianza de la invasión perineural en el espécimen de prostatectomía radical según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.**

### 5.2.10 Presencia de PIN de alto grado en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos analizados según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.

Se encontró PIN de alto grado en nueve de cada diez casos independientemente del estadio tumoral (Tabla 51), situación que evidencia la estrecha asociación entre el PIN de alto grado y la presencia de adenocarcinoma prostático, independientemente del estadio de este último.

		PIN PR		Total
		No	Sí	
T0 a T2b	N	7	92	99
	% entre t recodificada	7,1%	92,9%	100,0
	% entre PIN pr recodificado	58,3%	48,4%	49,0%
T3a a T4	N	5	98	103
	% entre t recodificada	4,9%	95,1%	100,0
	% entre PIN pr recodificado	41,7%	51,6%	51,0%
Total	N	12	190	202
	% entre t recodificada	5,9%	94,1%	100,0
	% entre PIN pr recodificado	100,0	100,0	100,0

**Tabla 51: Presencia de PIN de alto grado en el espécimen de prostatectomía radical según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.**

### 5.2.11 Presencia de margen quirúrgico positivo en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos analizados según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.

Tal como cabría esperar, los casos en que el tumor tuvo compromiso extraprostático presentaron un porcentaje mayor de margen quirúrgico positivo (Tabla 52 y 53), observándose una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) al compararlo con aquellos en que el tumor estuvo limitado a la próstata. Probablemente algunos de estos márgenes sean debidos a artefactos durante la prostatectomía radical o durante la

posterior manipulación del espécimen, pero los resultados obtenidos no permiten diferenciarlos.

		Margen Tumoral Positivo		Total
		No	Sí	
T0 a T2b	N	81	18	99
	% entre t recodificada	81,8%	18,2%	100,0
	% entre margen tumoral	76,4%	18,8%	49,0%
T3a a T4	N	25	78	103
	% entre t recodificada	24,3%	75,7%	100,0
	% entre margen tumoral	23,6%	81,3%	51,0%
Total	N	106	96	202
	% entre t recodificada	52,5%	47,5%	100,0
	% entre margen tumoral	100,0	100,0	100,0

ANOVA	Suma Cuadrados	df	Promedio Cuadrados	F	Sig.
Entre Grupos	16,71	1	16,71	99,33	,000
Dentro Grupos	33,65	200	,168		
Total	50,37	201			

**Tabla 52 y 53: Distribución y análisis de la varianza de margen quirúrgico positivo en el espécimen de prostatectomía radical según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.**

### **5.2.12 Distribución pN de los 202 casos analizados según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.**

No se observó diferencia significativa respecto a la afectación microscópica de los ganglios linfáticos al comparar los dos grupos. En todo caso se debe tener en cuenta la baja afectación ganglionar de nuestra serie (Tabla 54).

		N_PATO		Total
		pN0	pN1	
T0 a T2b	N	97	2	99
	% entre t recodificada	98,0%	2,0%	100,0
	% entre N_PATOL	49,2%	40,0%	49,0%
T3a a T4	N	100	3	103
	% entre t recodificada	97,1%	2,9%	100,0
	% entre N_PATOL	50,8%	60,0%	51,0%
Total	N	197	5	202
	% entre t recodificada	97,5%	2,5%	100,0
	% entre N_PATOL	100,0	100,0	100,0

**Tabla 54: Estadio ganglionar según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado.**

---

### **5.3 ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE LOS CASOS DE LOCALIZACIÓN ANTERIOR, POSTERIOR O SIMÉTRICA DEL TUMOR.**

Los 202 casos incluidos en la serie fueron distribuidos de acuerdo a la variable **localización tumoral** entre aquellos con tumor de predominio anterior, tumor de predominio posterior y tumor simétrico, siendo analizadas las variables clínicas del diagnóstico y el espécimen de prostatectomía radical. En un total de 130 casos se revisaron las laminillas de biopsia y se analizaron las características anatomopatológicas de éstas.

El esquema de análisis es el siguiente:

#### **VARIABLES CLÍNICAS DE LOS 202 CASOS INCLUIDOS, COMPARADAS DE ACUERDO A LA LOCALIZACIÓN ANTERIOR, POSTERIOR O SIMÉTRICA DEL TUMOR:**

- 5.3.1. Casos según localización tumoral.
- 5.3.2. Distribución por edad.
- 5.3.3. PSA.
- 5.3.4. Intervalo Biopsia-Prostatectomía Radical.
- 5.3.5. Sesiones de biopsia para llegar al diagnóstico.

#### **HALLAZGOS DE LAS 130 BIOPSIAS DIAGNÓSTICAS REVISADAS, COMPARADOS DE ACUERDO A LA LOCALIZACIÓN DEL TUMOR:**

- 5.3.6. Valor de Gleason.
- 5.3.7. Cilindros obtenidos y cilindros positivos.
- 5.3.8. Invasión perineural.
- 5.3.9. Invasión linfovascular.
- 5.3.10. Presencia de PIN de alto grado.

**Resultados de los 202 especímenes de prostatectomía radical, comparados de acuerdo a la localización del tumor:**

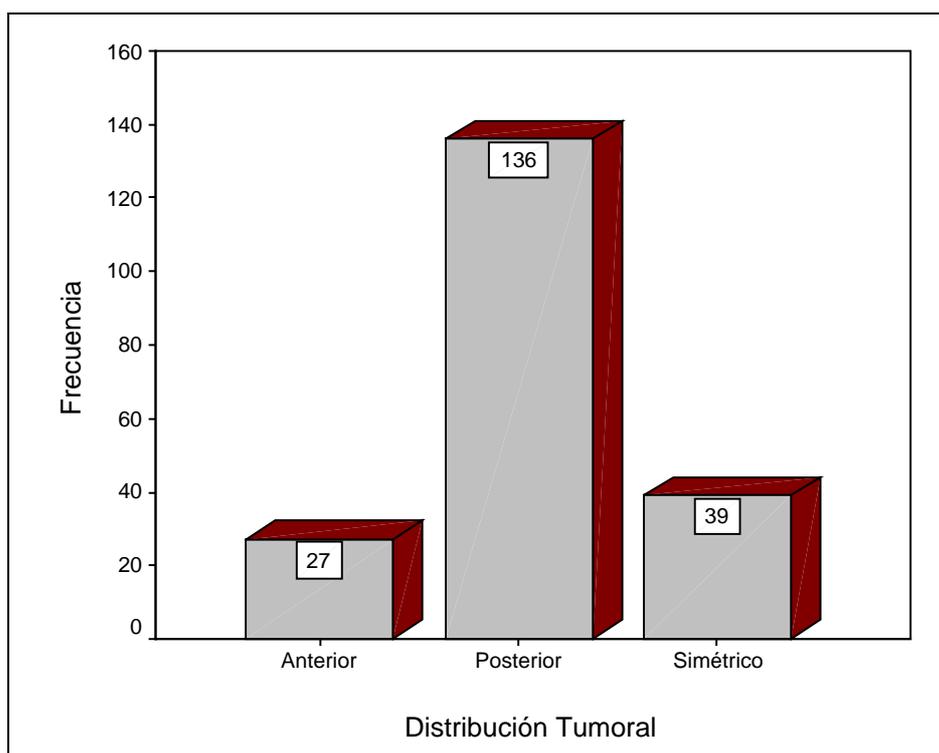
- 5.3.11. Peso del espécimen de prostatectomía radical.
- 5.3.12. Número de focos tumorales macroscópicos.
- 5.3.13. Diámetro tumoral máximo.
- 5.3.14. Valor de Gleason.
- 5.3.15. Presencia de margen quirúrgico positivo.
- 5.3.16. Presencia de invasión perineural.
- 5.3.17. Presencia de invasión linfovascular.
- 5.3.18. Presencia de PIN de alto grado.
- 5.3.19. Afectación capsular.
- 5.3.20. Extensión extraprostática por zonas.
- 5.3.21. Distribución pT.
- 5.3.22. Distribución pN.

### 5.3.1 Distribución de los 202 casos según localización del tumor respecto al eje longitudinal de la uretra.

La distribución anatómica de la zona periférica, origen de la mayoría de adenocarcinomas prostáticos, hace que la mayoría de ellos tengan un predominio posterior si se toma la uretra como eje longitudinal de referencia, pero en los cuernos anteriores de la zona periférica y del estroma fibromuscular se pueden originar tumores que tienen un predominio anterior si se toma el eje uretral como referencia. De los 202 casos analizados, 136 tuvieron más del 75% del tejido tumoral localizado posterior al eje longitudinal de la uretra, 27 casos lo tuvieron anterior a la misma y en 39 casos se comprobó una distribución simétrica (Tabla 55 / Figura 26).

		Frecuencia	Porcentaje	% Válido	% Acumulado
Válidos	Anterior	27	13,4	13,4	13,4
	Posterior	136	67,3	67,3	80,7
	Simétrico	39	19,3	19,3	100,0
	Total	202	100,0	100,0	

**Tabla 55: Estadística descriptiva de la distribución tumoral respecto al eje longitudinal de la uretra.**



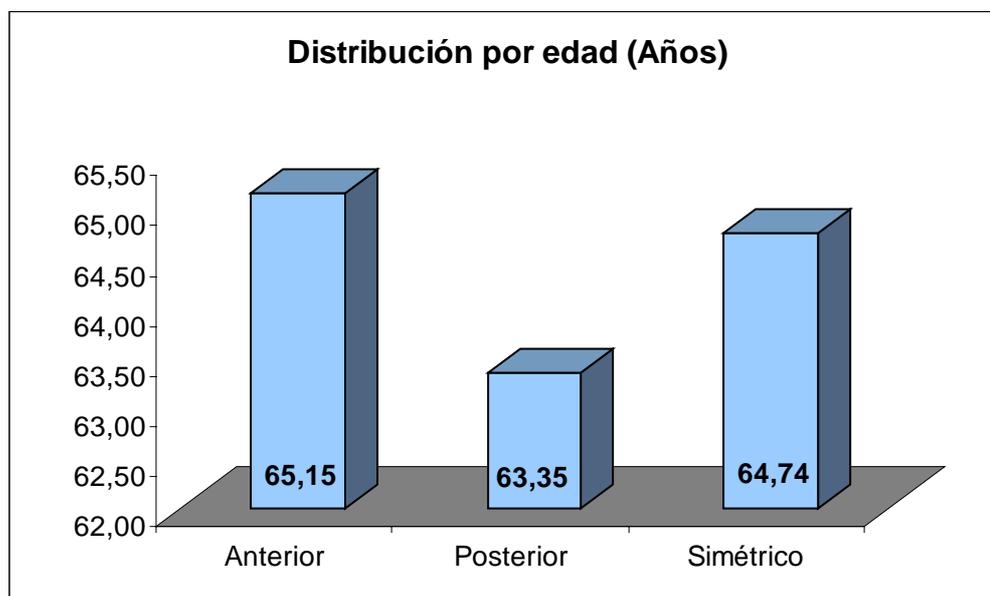
**Figura 26:** Distribución de casos según localización del tumor respecto al eje longitudinal de la uretra.

### 5.3.2 Distribución por edad de los 202 casos según localización del tumor.

No se encontró diferencia significativa en el promedio de edad al comparar los distintos grupos, siendo el promedio de 63,86 años (Tabla 56 / Figura 27).

	Promedio	Mínimo	Máximo
Anterior	65,15	50	72
Posterior	63,35	48	76
Simétrico	64,74	47	72
Total	63,86	47	76

**Tabla 56:** Estadística descriptiva de la edad según distribución anterior o posterior del tumor.



**Figura 27:** Promedio de edad según distribución anterior o posterior del tumor.

### 5.3.3 PSA de los 202 casos según localización del tumor.

Los tumores en que el 75% o más del volumen tumoral tuvo predominio anterior, presentaron un PSA más elevado que los demás grupos. El promedio de PSA en el momento del diagnóstico fue de 8,8 ng/ml para los tres grupos, existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre los tumores de localización anterior respecto a los de localización posterior ( $p < 0,001$ ) y a los de localización simétrica ( $p = 0,021$ ). El promedio de PSA para el grupo anterior, posterior y simétrico fue de 12,0, 8,1 y 9,4 ng/ml respectivamente (Tabla 57, 58 y 59 / Figura 28). Dicha diferencia sugiere la presencia de un mayor volumen tumoral en los casos de predominio anterior.

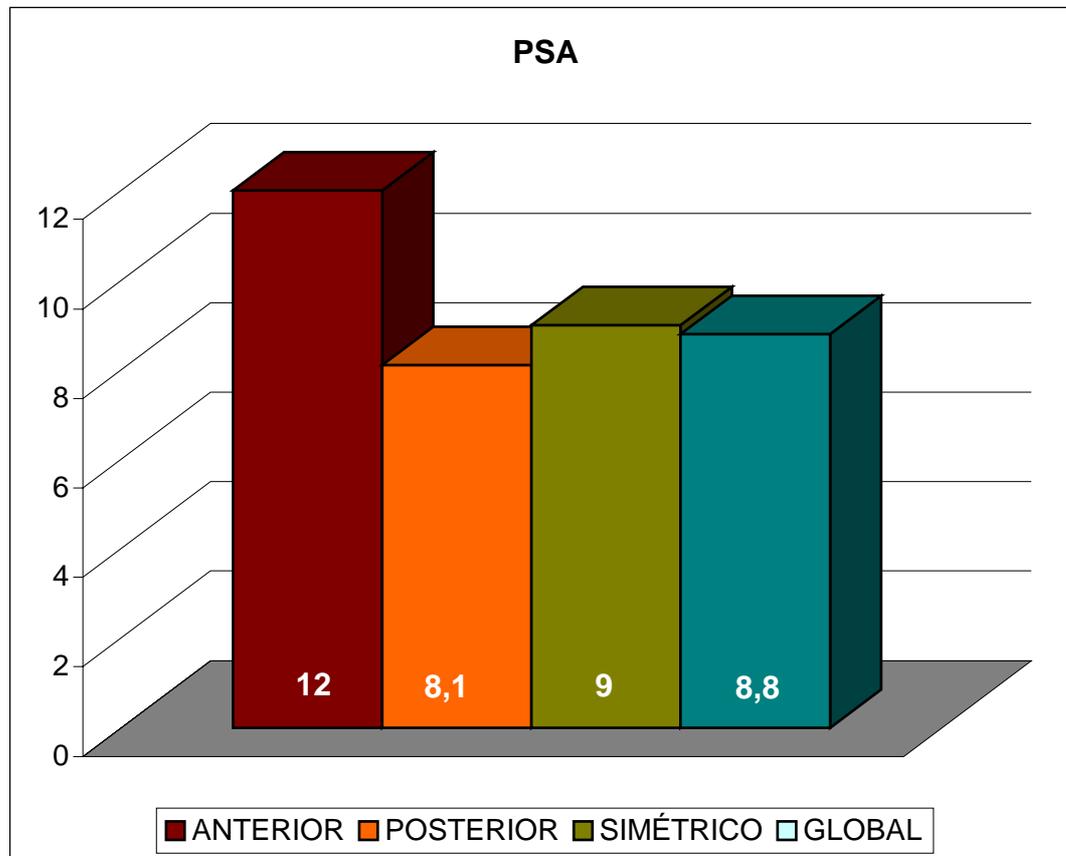
	N	Promedio	Std. Desviación	Error Std.	95% Intervalo de Confianza		Mínimo	Máximo
					Límite Inferior	Límite Superior		
Anterior	27	12,008	7,382	1,420	9,087	14,928	4,00	34,73
Posterior	136	8,096	3,366	,2887	7,525	8,667	2,59	20,10
Simétrico	39	9,036	4,052	,6488	7,722	10,349	3,50	19,80
Total	202	8,800	4,415	,3107	8,188	9,413	2,59	34,73

ANOVA	Suma Cuadrados	df	Media Cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	347,35	2	173,67	9,678	,000
Dentro grupos	3571,13	199	17,94		
Total	3918,48	201			

Scheffe

(I) TUMOR	(J) TUMOR	Diferencia Promedio (I-J)	Std. Error	Sig.	95% I.C.	
					Inferior	Superior
Anterior	Posterior	3,911 *	,8925	,000	1,710	6,112
	Simétrico	2,972 *	1,060	,021	,3564	5,587
Posterior	Anterior	- *	,8925	,000	-	-
	Simétrico	-,9395	,7695	,476	-	,9582
Simétrico	Anterior	- *	1,060	,021	-	-,3564
	Posterior	,9395	,7695	,476	-,9582	2,837

**Tabla 57, 58 y 59: Estadística descriptiva, análisis de la varianza y test de Scheffe del PSA según localización anterior o posterior del tumor.**



**Figura 28:** Promedio de PSA según distribución anterior o posterior del tumor.

#### **5.3.4 Intervalo Biopsia-Prostatectomía Radical de los 202 casos según localización del tumor.**

En el 80% de los casos, sin importar la localización del tumor, el intervalo de tiempo en meses entre la biopsia positiva y la prostatectomía radical fue igual o inferior a tres meses (Tabla 60), lo que se puede considerar poco tiempo entre el diagnóstico y la maniobra terapéutica con intención curativa.

			INTERVALO					Total	
			1	2	3	4	5		6
TUMOR ANT/PO	Anterior	N	3	2	4		1	1	11
		% entre ANT/POST	27,3	18,2	36,4		9,1	9,1	100,0
		% entre INTERVALO	20,0	6,5	12,9		14,3	25,0	11,8
	Posterior	N	9	28	19	4	4	3	67
		% entre ANT/POST	13,4	41,8	28,4	6,0	6,0	4,5	100,0
		% entre INTERVALO	60,0	90,3	61,3	80,0	57,1	75,0	72,0
	Simétrico	N	3	1	8	1	2		15
		% entre ANT/POST	20,0	6,7	53,3	6,7	13,3		100,0
		% entre INTERVALO	20,0	3,2	25,8	20,0	28,6		16,1
Total	N	15	31	31	5	7	4	93	
	% entre ANT/POST	16,1	33,3	33,3	5,4	7,5	4,3	100,0	
	% entre INTERVALO	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	

**Tabla 60: Intervalo de tiempo (meses) entre la biopsia diagnóstica y la prostatectomía radical, de acuerdo a la localización del tumor.**

### 5.3.5 Sesiones de biopsia de los 202 casos para llegar al diagnóstico según la localización del tumor.

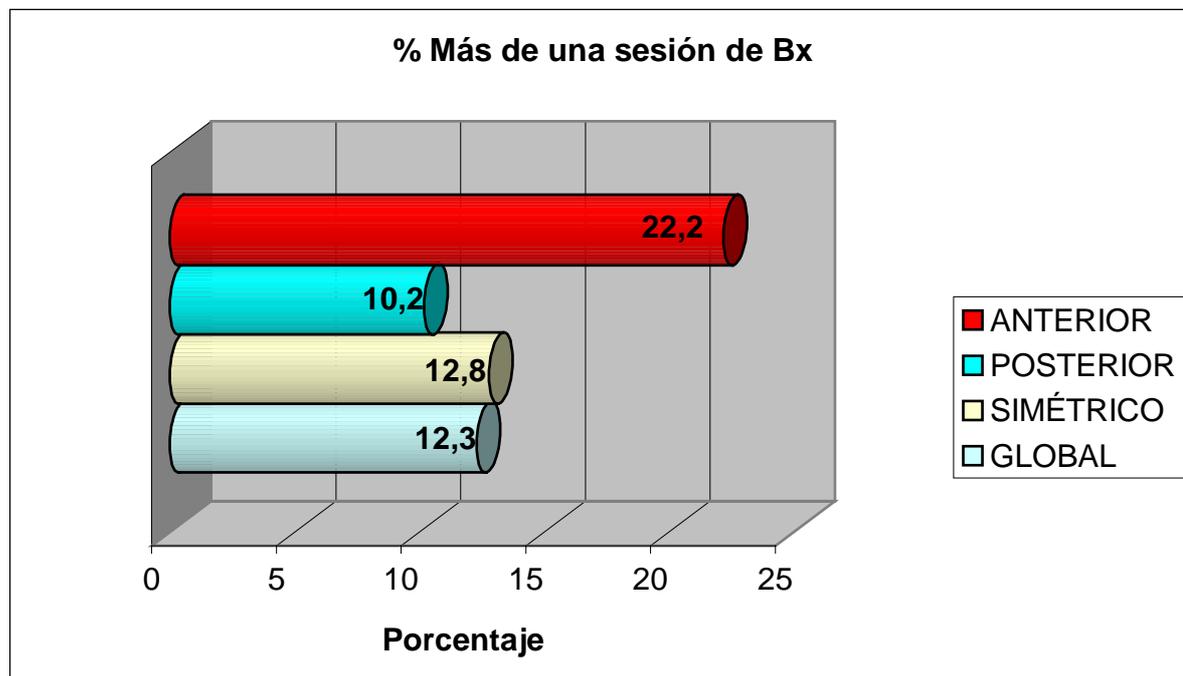
Al valorar el número de sesiones de biopsia para llegar al diagnóstico, se encontró que el 87,6% del total de casos fueron diagnosticados en la primera sesión, pero existe una diferencia importante cuando se compara cada uno de los grupos. Los tumores de predominio anterior precisaron más sesiones de biopsia para ser diagnosticados. Dentro del grupo de tumores de localización anterior, el 22,2% requirieron más de una sesión de biopsia para ser diagnosticados, mientras que los de localización posterior este hecho sólo se dio en el 10,2% de los casos. De lo anterior se deduce la necesidad de realizar más de una sesión de biopsias en el doble de casos de predominio anterior frente a los de predominio posterior (Tabla 61 y 62 / Figura 29).

		BX				Total
		1	2	3	4	
TUMOR	Anterior	21	4		2	27
ANT/POS	Posterior	122	6	7	1	136
	Simétrico	34	4	1		39
Total		177	14	8	3	202

			BX				Total
			1	2	3	4	
TUMOR ANT/POS	Anterior	N	21	4		2	27
		% entre ANT/POS	77,8%	14,8%		7,4%	100,0
		% entre BX PROSTATICAS	11,9%	28,6%		66,7%	13,4%
	Posterior	N	122	6	7	1	136
		% entre ANT/POS	89,7%	4,4%	5,1%	,7%	100,0
		% entre BX PROSTATICAS	68,9%	42,9%	87,5%	33,3%	67,3%
	Simétrico	N	34	4	1		39
		% entre ANT/POS	87,2%	10,3%	2,6%		100,0
		% entre BX PROSTATICAS	19,2%	28,6%	12,5%		19,3%
Total	N	177	14	8	3	202	
	% entre ANT/POS	87,6%	6,9%	4,0%	1,5%	100,0	
	% entre BX PROSTATICAS	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	

Tabla 61 y 62:

**Número de sesiones de biopsia transrectal de próstata para llegar al diagnóstico de adenocarcinoma, según la localización del tumor.**



**Figura 29:** Porcentaje de pacientes que requirieron más de una sesión de biopsias para llegar al diagnóstico de carcinoma, de acuerdo a la localización del tumor.

### 5.3.6 Valor de Gleason de las 130 biopsias revisadas según la localización del tumor.

Sin observarse diferencia estadísticamente significativa, destaca el hecho de que el Gleason 6 fue el valor más frecuente (46,7%) en las biopsias del grupo de predominio tumoral anterior, mientras que el valor más frecuente (42,9%) en los de predominio posterior fue el Gleason 7 (Tabla 63). En las biopsias de los casos de tumor de predominio anterior no se observó ningún caso inferior a Gleason 5, mientras que en los de predominio posterior los casos de Gleason 4 representaron el 4,4%.

			SUMA GLEASON					Total
			4	5	6	7	8	
TUMOR ANT/POS	Anterior	N		4	7	3	1	15
		% entre ANT/POS		26,7%	46,7%	20,0%	6,7%	100,0
		% entre GLEASON		26,7%	12,5%	6,1%	20,0%	11,5%
	Posterior	N	4	8	36	39	4	91
		% entre ANT/POS	4,4%	8,8%	39,6%	42,9%	4,4%	100,0
		% entre GLEASON	80,0%	53,3%	64,3%	79,6%	80,0%	70,0%
	Simétrico	N	1	3	13	7		24
		% entre ANT/POS	4,2%	12,5%	54,2%	29,2%		100,0
		% entre GLEASON	20,0%	20,0%	23,2%	14,3%		18,5%
Total	N	5	15	56	49	5	130	
	% entre ANT/POS	3,8%	11,5%	43,1%	37,7%	3,8%	100,0	
	% entre GLEASON	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	

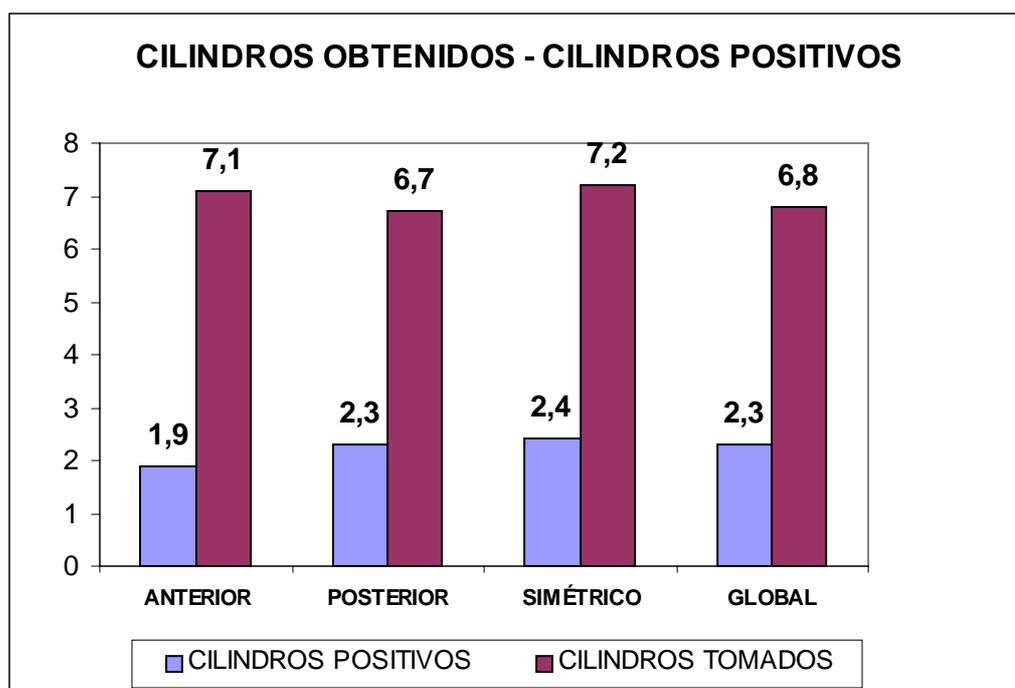
**Tabla 63:** Valor sumado de Gleason en las biopsias según localización del tumor.

### 5.3.7 Cilindros obtenidos y cilindros positivos en las 130 biopsias revisadas según la localización del tumor.

La valoración del número de cilindros obtenidos y del número de cilindros positivos, demostró que los tumores de localización anterior tienen tendencia a tener menor cantidad de cilindros positivos a pesar de haberse obtenido un mayor número de cilindros totales cuando se le compara con los tumores de predominio posterior (Tabla 64 / Figura 30). Si bien no existe diferencia estadísticamente significativa, esta situación demuestra que en los tumores de predominio anterior los cilindros de biopsia no tienen la misma rentabilidad diagnóstica que aquellos tumores de predominio posterior.

	Anterior	Posterior	Simétrico	Global
Cilindros Positivos	1,9	2,3	2,4	2,3
Cilindros Obtenidos	7,1	6,7	7,2	6,8

**Tabla 64:** Promedio del número de cilindros obtenidos y número de cilindros positivos en la sesión de biopsia diagnóstica, según localización del tumor.



**Figura 30:** Promedio de cilindros obtenidos y de cilindros positivos, de acuerdo a la localización del tumor.

### 5.3.8 Invasión perineural en las 130 biopsias revisadas según la localización del tumor.

La valoración de las biopsias diagnósticas demostró que los tumores que tienen una localización posterior respecto al eje longitudinal de la uretra tienen tendencia a presentar más invasión perineural (Tabla 65), pero esto debe ser interpretado con precaución ya que la  $n$  es pequeña.

			Invasión perineural biopsia		Total
			No	Sí	
TUMOR ANT/POS	Anterior	N	14	1	15
		% entre ANT/POS	93,3%	6,7%	100,0
	Posterior	N	70	21	91
		% entre ANT/POS	76,9%	23,1%	100,0
	Simétrico	N	23	1	24
		% entre ANT/POS	95,8%	4,2%	100,0
Total		N	107	23	130
		% entre ANT/POS	82,3%	17,7%	100,0

**Tabla 65:** Estadística descriptiva de la invasión perineural en la biopsia, según la localización del tumor.

### 5.3.9 Invasión linfovascular en las 130 biopsias revisadas según la localización del tumor.

A pesar de haberse buscado con detenimiento, solamente se constató la presencia de invasión linfovascular en una sola de las biopsias y correspondió al grupo de localización tumoral posterior (Tabla 66). La poca cantidad de tejido representado en los cilindros de biopsia debe ser tomada en cuenta al analizar este apartado.

			Invasión Linfocelular en biopsia			Total
			No	Sí	Descono	
TUMOR ANT/POS	Anterior	N	14			14
		% entre ANT/POS	100,0			100,0
	Posterior	N	89	1	3	93
		% entre ANT/POS	95,7%	1,1%	3,2%	100,0
	Simétrico	N	23			23
		% entre ANT/POS	100,0			100,0
Total		N	126	1	3	130
		% entre ANT/POS	97,0%	,8%	2,3%	100,0

**Tabla 66: Presencia de invasión linfocelular en la biopsia, según la localización del tumor.**

### **5.3.10 Presencia de PIN en las 130 biopsias revisadas según la localización del tumor.**

La localización del tumor no afectó la presencia de PIN de alto grado en las biopsias, siendo homogénea en todos los grupos y oscilando alrededor del 20% (Tabla 67).

			PIN biopsia			Total
			No	Sí	Descono	
TUMOR ANT/POS	Anterior	N	11	3		14
		% entre ANT/POS	80,0%	20,0%		100,0
	Posterior	N	69	21	3	93
		% entre ANT/POS	74,5%	22,3%	3,2%	100,0
	Simétrico	N	18	5		23
		% entre ANT/POS	79,2%	20,8%		100,0
Total		N	98	29	3	130
		% entre ANT/POS	75,9%	21,8%	2,3%	100,0

**Tabla 67: Distribución de la presencia de PIN de alto grado en la biopsia, según la localización del tumor.**

### **5.3.11 Peso del espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos analizados según la localización del tumor.**

Se observó una distribución similar en el peso de los especímenes de prostatectomía radical, siendo éste en promedio 57,4 gramos (Tabla 68). Los especímenes del grupo de pacientes con tumores de predominio anterior tuvieron un promedio de peso discretamente mayor que aquellos de predominio posterior, pero sin diferencia estadísticamente significativa. Es poco probable que la pequeña diferencia de peso presente entre ambos grupos pudiera haber incidido en el aspecto técnico durante la prostatectomía radical, en cuanto al análisis de los resultados de las diversas variables analizadas en este trabajo.

	N	Promedio	D.S.	E.S.	95% I.C.		Mínimo	Máximo
					Inferior	Superior		
Anterior	27	61,74	17,93	3,45	54,65	68,83	36	106
Posterior	136	55,17	24,51	2,10	51,01	59,33	20	164
Simétrico	39	62,08	28,18	4,51	52,94	71,21	28	139
Total	202	57,38	24,61	1,73	53,97	60,79	20	164

**Tabla 68: Estadística descriptiva del peso del espécimen de prostatectomía radical, según la localización del tumor.**

### **5.3.12 Número de focos tumorales macroscópicos en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos analizados según la localización del tumor.**

El promedio global de número de focos tumorales visibles macroscópicamente fue de 3,45 (Tabla 69 y 70). Se observó una tendencia entre los tumores de predominio anterior a presentar un mayor número de focos tumorales en el espécimen de prostatectomía radical al compararlo con los de predominio posterior, pero sin que exista diferencia estadísticamente significativa.

	N	Promedio	D.S.	E.S.	95% I.C.		Mínimo	Máximo
					Inferior	Superior		
Anterior	27	3,78	1,60	,31	3,14	4,41	1	6
Posterior	136	3,25	1,62	,14	2,98	3,53	1	10
Simétrico	39	3,90	1,74	,28	3,33	4,46	1	10
Total	202	3,45	1,66	,12	3,22	3,68	1	10

		TUMOR			Total
		Anterior	Posterior	Simétrico	
FOCOS	1	3	17	2	22
TUMORALES	2	3	31	5	39
	3	5	34	9	48
	4	7	28	13	48
	5	4	14	5	23
	6	5	8	3	16
	7		2		2
	8		1	1	2
	10		1	1	2
Total		27	136	39	202

**Tabla 69 y 70: Estadística descriptiva del número de focos tumorales macroscópicos en el espécimen de prostatectomía radical, según la localización del tumor.**

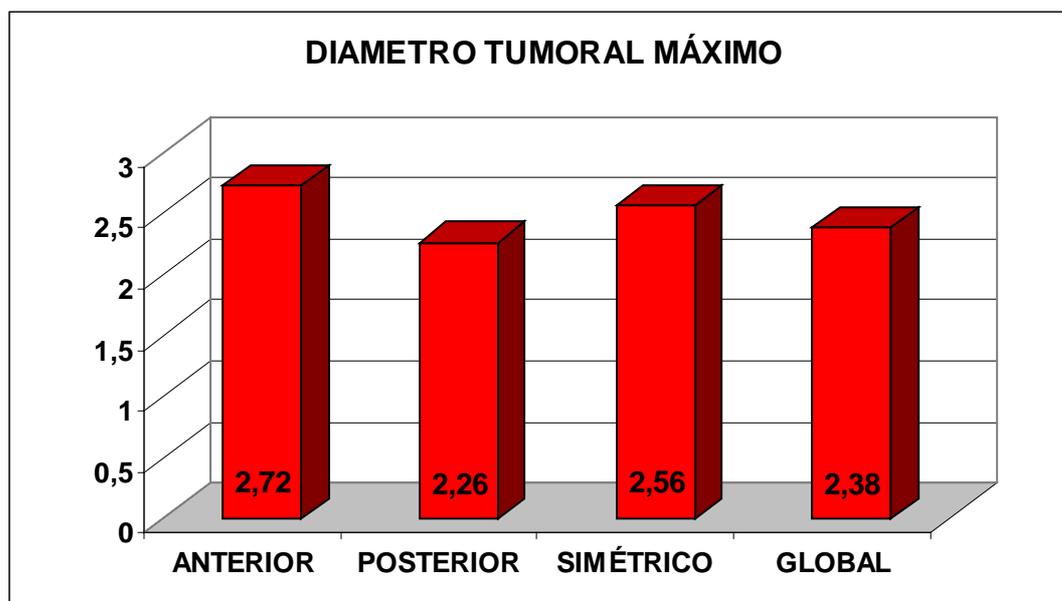
### **5.3.13 Diámetro tumoral máximo en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos analizados según la localización del tumor.**

Los tumores de predominio anterior presentan un diámetro tumoral máximo significativamente mayor ( $p=0,038$ ) que los de predominio posterior (Tabla 71 y 72 / Figura 31). El diámetro tumoral máximo refleja la cantidad de tumor presente, de lo que se desprende que los tumores de predominio anterior presentan una mayor carga tumoral frente a los de predominio posterior.

	N	Promedio	D.S.	E.S.	95% I.C.		Mínimo	Maximu
					Inferior	Superior		
Anterior	27	2,722	1,015	,1955	2,320	3,124	,60	5,00
Posterior	136	2,262	,9268	7,947E-	2,105	2,419	,30	5,00
Simétrico	39	2,564	1,121	,1795	2,200	2,927	,50	5,50
Total	202	2,382	,9897	6,964E-	2,244	2,519	,30	5,50

ANOVA	Sumatoria Cuadrados	df	Promedio Cuadrados	F	Sig.
Entre Grupos	6,361	2	3,180	3,322	,038
Dentro Grupos	190,53	199	,957		
Total	196,89	201			

**Tabla 71 y 72:** Estadística descriptiva y análisis de la varianza del diámetro tumoral máximo (centímetros) en el espécimen de prostatectomía radical, según la localización del tumor.



**Figura 31:** Promedio de diámetro tumoral máximo (centímetros) según la localización del tumor.

### 5.3.14 Distribución del valor de Gleason en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos analizados según la localización del tumor.

Tanto en el grupo de tumor de predominio anterior, como en el de predominio posterior, el valor más frecuente fue Gleason 7. En ambos grupos solamente un 7% de casos presentaron un valor de Gleason superior a 7, si bien en el grupo de predominio anterior no se observó ningún caso de Gleason 9 (Tabla 73).

			SUMA GLEASON PR					Total
			5	6	7	8	9	
TUMOR ANT/PO	Anterior	N	6	6	13	2		27
		% entre ANT/PO	22,2	22,2	48,1	7,4		100,0
		% entre GLEASON	26,1	12,8	11,1	22,2		13,4
	Posterior	N	12	33	81	7	3	136
		% entre ANT/PO	8,8	24,3	59,6	5,1	2,2	100,0
		% entre GLEASON	52,2	70,2	69,2	77,8	50,0	67,3
	Simétrico	N	5	8	23		3	39
		% entre ANT/PO	12,8	20,5	59,0		7,7	100,0
		% entre GLEASON	21,7	17,0	19,7		50,0	19,3
Total	N	23	47	117	9	6	202	
	% entre ANT/PO	11,4	23,3	57,9	4,5	3,0	100,0	
	% entre GLEASON	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	

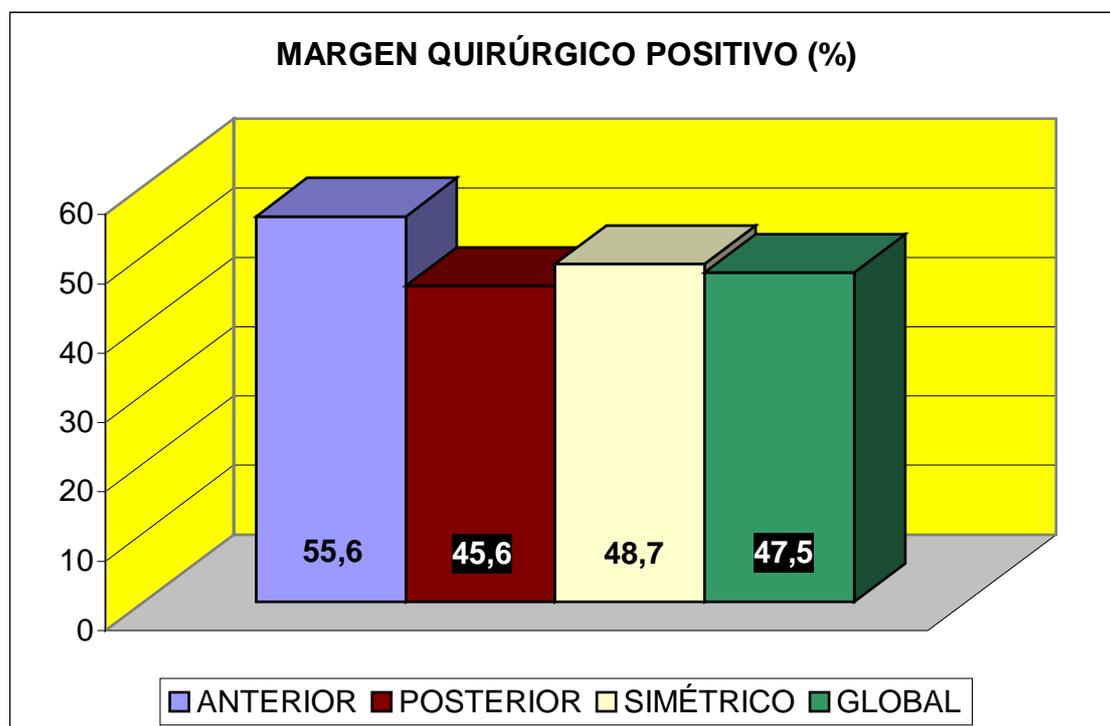
**Tabla 73: Distribución de valor sumado de Gleason en el espécimen de prostatectomía radical, según la localización del tumor.**

### 5.3.15 Presencia de margen quirúrgico positivo en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos analizados según la localización del tumor.

El grupo con tumor de predominio anterior tuvo una mayor tendencia a presentar margen quirúrgico positivo (55,6%) que el grupo con tumor de predominio posterior (45,6%) (Tabla 74 / Figura 32). La prostatectomía radical en los casos de tumor de predominio anterior puede presentar mayor cantidad de margen quirúrgico positivo debido a un volumen tumoral mayor (diámetro tumoral máximo), así como por sus características anatómicas, dado que la próstata ofrece menor barrera al tumor en la cara anterior y a la estrecha relación de ésta con el pubis.

			TUMOR			Total
			Anterior	Posterior	Simétrico	
Margen tumoral positivo	No	N	12	74	20	106
		% entre margen tumoral	11,3%	69,8%	18,9%	100,0
		% entre TUMOR ANT/POS	44,4%	54,4%	51,3%	52,5%
		% de Total	5,9%	36,6%	9,9%	52,5%
	Sí	N	15	62	19	96
		% entre margen tumoral	15,6%	64,6%	19,8%	100,0
		% entre TUMOR ANT/POS	55,6%	45,6%	48,7%	47,5%
		% de Total	7,4%	30,7%	9,4%	47,5%
Total	N	27	136	39	202	
	% entre margen tumoral	13,4%	67,3%	19,3%	100,0	
	% entre TUMOR ANT/POS	100,0	100,0	100,0	100,0	
	% de Total	13,4%	67,3%	19,3%	100,0	

**Tabla 74:** Presencia de margen quirúrgico positivo en el espécimen de prostatectomía radical, según la localización del tumor.



**Figura 32: Porcentaje de margen quirúrgico positivo según la localización del tumor.**

### **5.3.16 Invasión perineural en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos analizados según la localización del tumor.**

Los tumores de predominio posterior presentaron una mayor incidencia de invasión perineural en el espécimen de prostatectomía radical, presentándose ésta en el 84,6% de los tumores de predominio posterior y en el 55,6% de los de predominio anterior (Tabla 75). Aunque con menor sensibilidad, las biopsias habían demostrado esta misma tendencia.

			Invasión perineural PR		Total
			No	Sí	
TUMOR ANT/POS	Anterior	N	12	15	27
		% entre ANT/POS	44,4%	55,6%	100,0
	Posterior	N	21	115	136
		% entre ANT/POS	15,4%	84,6%	100,0
	Simétrico	N	11	28	39
		% entre ANT/POS	28,9%	71,1%	100,0
Total		N	44	158	202
		% entre ANT/POS	21,9%	78,1%	100,0

**Tabla 75: Presencia de invasión perineural en el espécimen de prostatectomía radical, según la localización del tumor.**

### **5.3.17 Invasión linfovascular en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos analizados según la localización del tumor.**

La valoración microscópica del espécimen de prostatectomía radical demostró invasión linfovascular en el 11,1% de los casos de predominio anterior y en el 20,6% de los de predominio posterior (Tabla 76). La mayoría de casos con invasión linfovascular correspondieron a pacientes con estadios tumorales pT3a, pT3b y pT4, sólo dos casos de los 41 con invasión correspondieron al estadio pT2b.

			Invasión Linfovascular en PR			Total
			No	Sí	Desconocido	
TUMOR ANT/POS	Anterior	N	24	3		27
		% entre ANT/POS	88,9%	11,1%		100,0
	Posterior	N	108	28		136
		% entre ANT/POS	79,4%	20,6%		100,0
	Simétrico	N	28	10	1	39
		% entre ANT/POS	71,8%	25,6%	2,6%	100,0
Total		N	160	41	1	202
		% entre ANT/POS	79,2%	20,3%	,5%	100,0

**Tabla 76: Presencia de invasión linfovascular en el espécimen de prostatectomía radical, según la localización del tumor.**

### **5.3.18 Presencia de PIN en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos analizados según la localización del tumor.**

En el estudio del espécimen de prostatectomía radical se observó PIN de alto grado en la totalidad de casos de predominio anterior y en el 93,4% de los de tipo posterior (Tabla 77), estando presente en casos que representaban toda la gama de estadios patológicos, valores de PSA, valores de Gleason y demás variables analizadas en este trabajo, con lo que se puede decir que el PIN de alto grado solamente se asoció a la presencia de adenocarcinoma de próstata.

			PIN PR		Total
			No	Sí	
TUMOR ANT/POS	Anterior	N % entre ANT/POS		27 100,0	27 100,0
	Posterior	N % entre ANT/POS	9 6,6%	127 93,4%	136 100,0
	Simétrico	N % entre ANT/POS	3 7,7%	36 92,3%	39 100,0
Total		N % entre ANT/POS	12 5,9%	190 94,1%	202 100,0

**Tabla 77: Presencia de PIN de alto grado en el espécimen de prostatectomía radical, según la localización del tumor.**

### **5.3.19 Afectación capsular de los 202 casos analizados según la localización del tumor.**

Se demostró afectación tumoral de la cápsula en el 81,2% de los casos (Tabla 78), distribuidos entre los casos con predominio tumoral anterior y los casos de predominio tumoral posterior sin que exista diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. La presencia de afectación capsular hace referencia al potencial de perforación que tiene el tumor. Es posible que en algunos especímenes se encuentren tanto zonas de afectación capsular como zonas de extensión extraprostática.

			Tipo Afectación			Total
			Única	Múltiple	Ninguna	
TUMOR ANT/POS	Anterior	N	9	10	8	27
		% entre ANT/POS	33,3%	37,0%	29,6%	100,0
		% entre	11,7%	11,5%	21,1%	13,4%
	Posterior	N	54	62	20	136
		% entre ANT/POS	39,7%	45,6%	14,7%	100,0
		% entre	70,1%	71,3%	52,6%	67,3%
	Simétrico	N	14	15	10	39
		% entre ANT/POS	35,9%	38,5%	25,6%	100,0
		% entre	18,2%	17,2%	26,3%	19,3%
Total	N	77	87	38	202	
	% entre ANT/POS	38,1%	43,1%	18,8%	100,0	
	% entre	100,0	100,0	100,0	100,0	

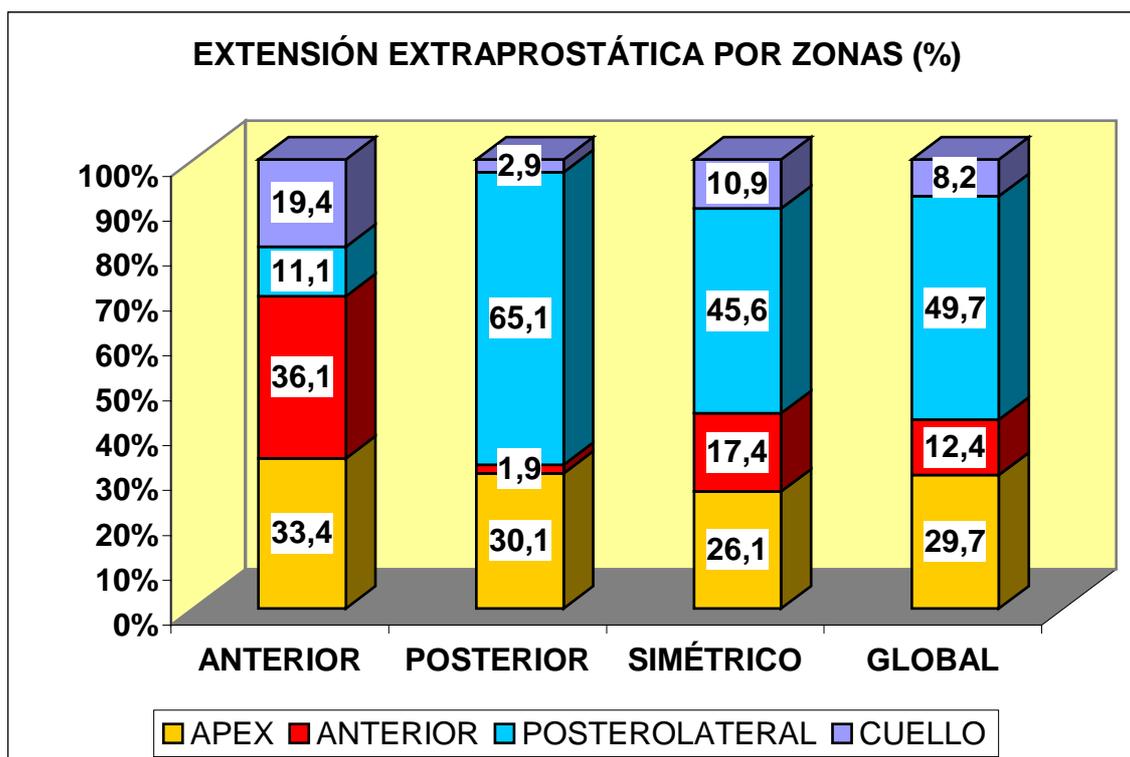
**Tabla 78: Afectación capsular en el espécimen de prostatectomía radical, según la localización del tumor.**

### 5.3.20 Extensión extraprostática por zonas de los 202 casos analizados según la localización del tumor.

El resultado del análisis de los 185 episodios de extensión extraprostática que se observaron en los especímenes de prostatectomía radical, evidencia la clara relación existente entre la zona de extensión y el tipo de predominio anterior o posterior del tumor. Cabe anotar que en un mismo caso se pueden dar varios episodios de extensión extraprostática. En el grupo de predominio tumoral anterior los episodios de extensión extraprostática comprometieron el cuello en el 19,4% de los casos, los de zona posterolateral en el 11,1% y la zona anterior en el 36,1%. Mientras en el grupo de predominio tumoral posterior los episodios de extensión extraprostática comprometieron el cuello en el 2,9% de los casos, los de zona posterolateral en el 65,1% y la zona anterior en el 1,9% (Tabla 79 / Figura 33). La relación entre los episodios de perforación a nivel del cuello vesical entre los tumores de predominio anterior respecto a los de predominio posterior es de 10 a 1.

Extensión extraprostática por zonas (Frecuencia)	Anterior	Posterior	Simétrico	Global
Apex	12	31	12	55
Anterior	13	2	8	23
Posterolateral	4	67	21	92
Cuello Vesical	7	3	5	15
TOTAL	36	103	46	185

**Tabla 79:** Extensión extraprostática por zonas en el espécimen de prostatectomía radical, según la localización del tumor.



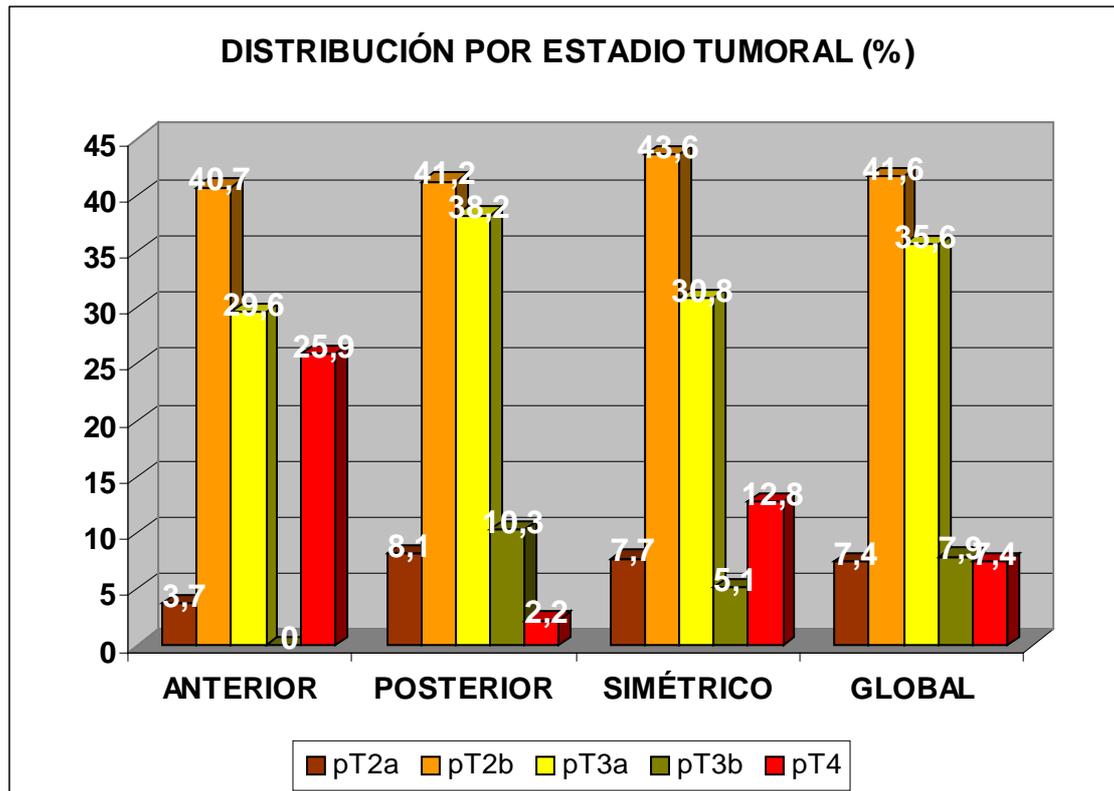
**Figura 33:** Distribución porcentual por zonas de la extensión extraprostática, según la localización del tumor.

### 5.3.21 Distribución pT de los 202 casos analizados según la localización del tumor.

Los casos con tumores de predominio anterior tienden a presentar estadios tumorales más avanzados que aquellos de predominio posterior. El 44,4% de los casos con tumor de predominio anterior se agruparon dentro de los estadios tumorales pT2a y pT2b, mientras que sólo lo estuvieron el 49,3% de los casos con tumor de predominio posterior (Tabla 80 / Figura 34). Destaca el hecho de que el 25,9% de los casos con tumores de predominio anterior correspondieron a estadio tumoral pT4, situación que sólo se dio en el 2,2% de los casos con tumor de predominio posterior. Todos los casos pT4 fueron debidos a la afectación del cuello vesical.

			Estadio Tumoral					Total
			T2a	T2b	T3a	T3b	T4	
TUMOR ANT/POST	Anterior	N	1	11	8		7	27
		% entre TUMOR ANT/POST	3,7%	40,7%	29,6%		25,9%	100,0%
	Posterior	N	11	56	52	14	3	136
		% entre TUMOR ANT/POST	8,1%	41,2%	38,2%	10,3%	2,2%	100,0%
	Simétrico	N	3	17	12	2	5	39
		% entre TUMOR ANT/POST	7,7%	43,6%	30,8%	5,1%	12,8%	100,0%
Total		N	15	84	72	16	15	202
		% entre TUMOR ANT/POST	7,4%	41,6%	35,6%	7,9%	7,4%	100,0%

**Tabla 80: Estadio tumoral según la localización del tumor.**



**Figura 34:** Distribución porcentual del estadio tumoral, según la localización del tumor.

### 5.3.22 Distribución pN de los 202 casos analizados según la localización del tumor.

Se evidenció compromiso micrometastásico ganglionar en cinco casos (Tabla 81), todos ellos correspondientes al grupo de predominio tumoral posterior. Si bien el número de casos es pequeño, el hecho de que la totalidad de ganglios afectados por tumor correspondió a tumores de localización posterior, podría estar relacionada con factores anatómicos.

						Total
			Anterior	Posterior	Simétrico	
N_PATO	pN0	N	27	131	39	197
		% entre N_PATOL	13,7%	66,5%	19,8%	100,0
		% entre TUMOR ANT/POS	100,0	96,3%	100,0	97,5%
		% de Total	13,4%	64,9%	19,3%	97,5%
	pN1	N		5		5
		% entre N_PATOL		100,0		100,0
		% entre TUMOR ANT/POS		3,7%		2,5%
		% de Total		2,5%		2,5%
Total	N	27	136	39	202	
	% entre N_PATOL	13,4%	67,3%	19,3%	100,0	
	% entre TUMOR ANT/POS	100,0	100,0	100,0	100,0	
	% de Total	13,4%	67,3%	19,3%	100,0	

**Tabla 81: Estadio ganglionar según la localización del tumor.**

---

#### **5.4 ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE LOS CASOS CON GLEASON 7 EN EL ESPÉCIMEN DE PROSTATECTOMÍA RADICAL SEGÚN FUE EL PATRÓN 3+4 Ó 4+3.**

Dentro de los 202 casos incluidos en la serie, se identificaron 117 que tenían valor de Gleason 7 en la variable **Gleason sumado de la prostatectomía radical**. Se distribuyeron para el análisis en dos grupos de acuerdo a si el patrón de Gleason fue 3+4 ó 4+3, siendo analizadas las variables clínicas del diagnóstico y el espécimen de prostatectomía radical. En un total de 73 casos se revisaron las laminillas de biopsia y se analizaron las características anatomopatológicas de éstas.

El esquema de análisis es el siguiente:

##### **VARIABLES CLÍNICAS DE LOS 117 CASOS CON GLEASON 7 EN EL ESPÉCIMEN DE PROSTATECTOMÍA RADICAL, COMPARADAS SEGÚN FUE EL PATRÓN 3+4 Ó 4+3:**

- 5.4.1. Distribución del número de casos.
- 5.4.2. Distribución por edad.
- 5.4.3. Valor de PSA.
- 5.4.4. Sesiones de biopsia para llegar al diagnóstico.

##### **HALLAZGOS DE LAS 73 BIOPSIAS REVISADAS DE LOS CASOS CON GLEASON 7 EN EL ESPÉCIMEN DE PROSTATECTOMÍA RADICAL, COMPARADOS SEGÚN FUE EL PATRÓN 3+4 Ó 4+3:**

- 5.4.5. Valor de Gleason.
- 5.4.6. Número de cilindros obtenidos y número de cilindros positivos.
- 5.4.7. Presencia de invasión perineural.
- 5.4.8. Presencia de invasión linfovascular.
- 5.4.9. Presencia de PIN de alto.

##### **RESULTADOS DE LOS 117 ESPÉCIMENES DE PROSTATECTOMÍA RADICAL CON VALOR DE GLEASON 7, COMPARADOS SEGÚN FUE EL PATRÓN 3+4 Ó 4+3:**

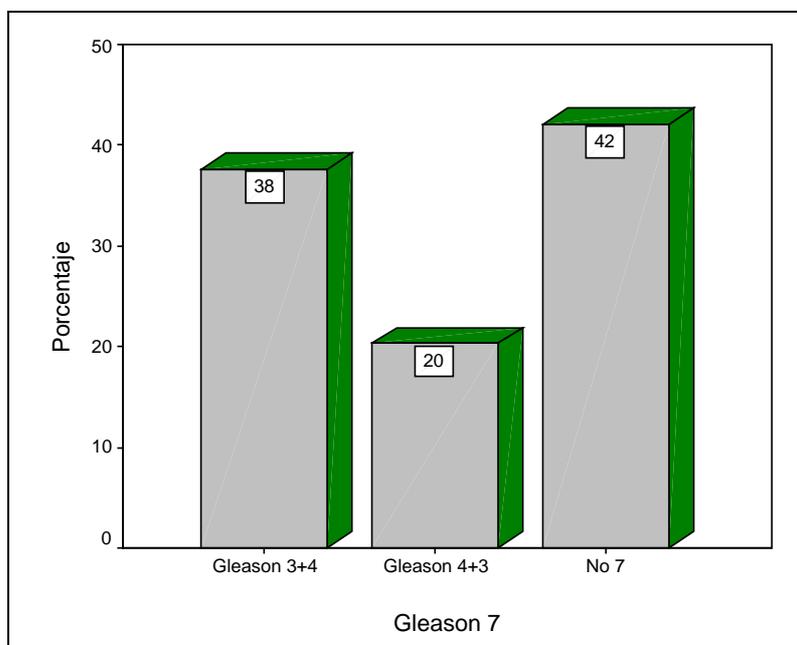
- 5.4.10. Peso de los 117 especímenes de prostatectomía radical.
- 5.4.11. Número de focos tumorales macroscópicos.
- 5.4.12. Diámetro tumoral máximo.
- 5.4.13. Distribución anterior-posterior del tumor.
- 5.4.14. Presencia de PIN de alto grado, invasión perineural e invasión vasculolinfática.
- 5.4.15. Presencia de margen quirúrgico positivo.
- 5.4.16. Afectación capsular.
- 5.4.17. Extensión extraprostática por zonas.
- 5.4.18. Distribución pT.
- 5.4.19. Distribución pN.

#### 5.4.1 Número de casos con valor de Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical y distribución según fue el patrón 3+4 ó 4+3.

De los 202 casos que cumplieron los criterios de ingreso para este estudio, un total de 117 (57,9%) presentaron un valor de Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical (Tabla 82 / Figura 35). De ellos, 76 casos correspondieron a Gleason 3+4 (64,9% del total de Gleason 7) y 41 correspondieron a Gleason 4+3 (35,1% del total de Gleason 7).

	Frecuencia	%	% Válido	% Acumulado
Gleason 3+4	76	37,6	37,6	37,6
Gleason 4+3	41	20,3	20,3	57,9
No Gleason 7	85	42,1	42,1	100,0
Total	202	100,0	100,0	

**Tabla 82:** Distribución de los casos Gleason 7 según fue el patrón 3+4 ó 4+3.



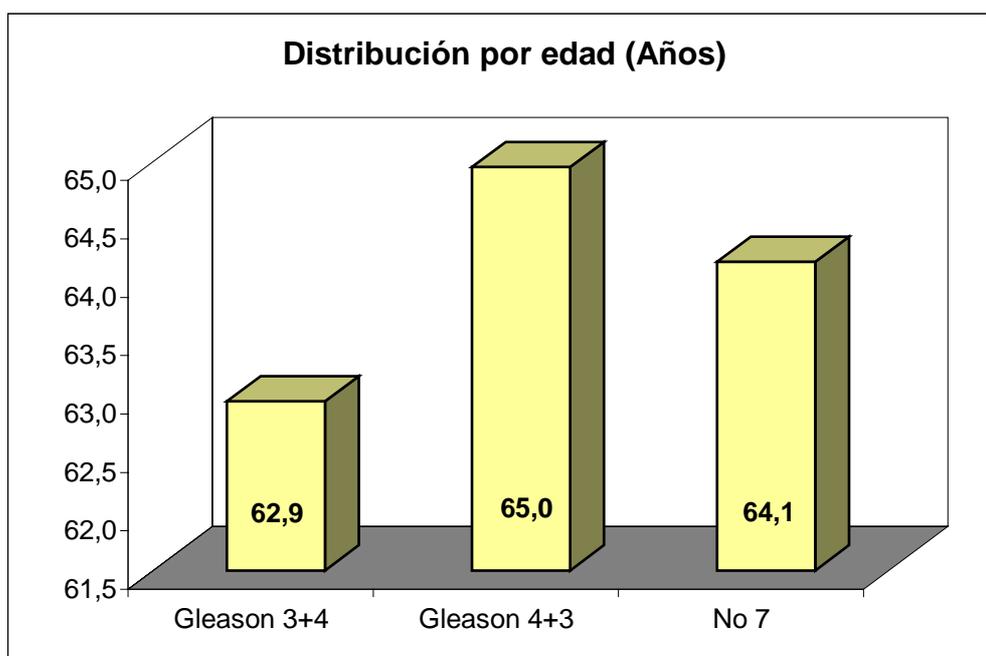
**Figura 35:** Distribución porcentual de los casos Gleason 7 según fue el patrón 3+4 ó 4+3.

#### 5.4.2 Distribución por edad de los 117 casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical, según fue el patrón 3+4 ó 4+3.

El análisis de la edad en relación a la presentación del Gleason 3+4 ó 4+3 no mostró diferencias significativas, lo que demuestra que la población estudiada es homogénea desde el punto de vista de la edad. El promedio global para la edad fue de 63,9 años (Tabla 83 / Figura 36).

	Promedio	Mínimo	Máximo
Gleason 3+4	62,9	47	76
Gleason 4+3	65,0	50	73
No 7	64,1	51	71
Total	63,9	47	76

**Tabla 83:** Estadística descriptiva de la edad según fue el patrón 3+4 ó 4+3.



**Figura 36:** Promedio de la edad según fue el patrón 3+4 ó 4+3.

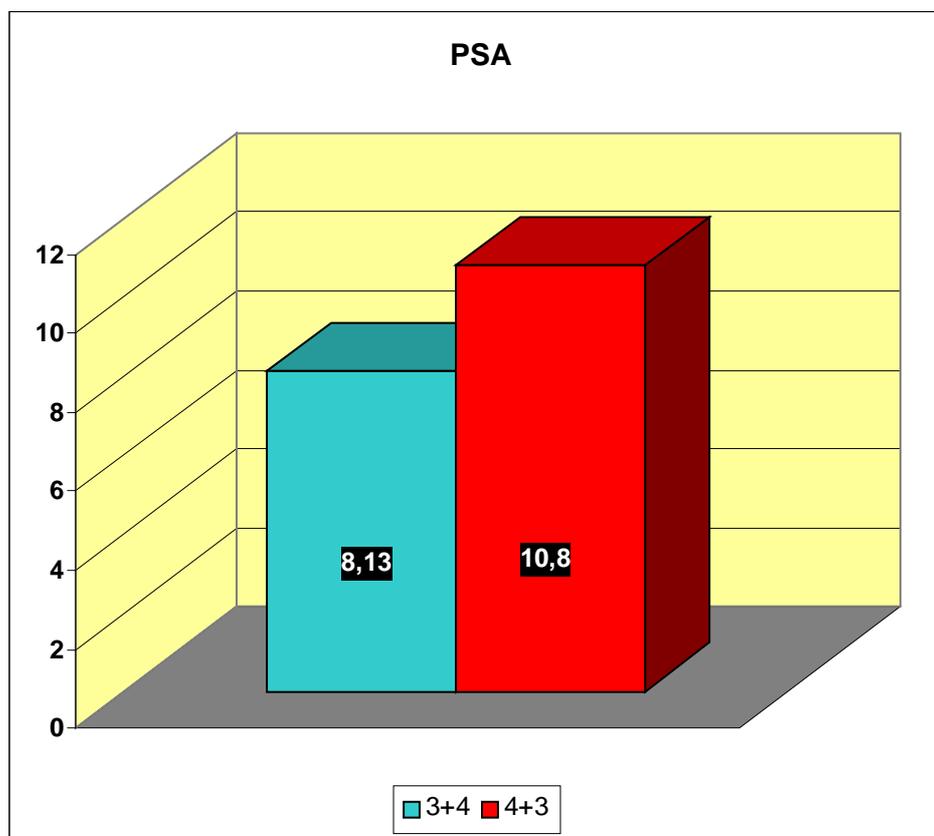
### 5.4.3 Valores de PSA de los 117 casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical, según fue el patrón 3+4 ó 4+3.

Se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,004$ ) en el PSA en relación al Gleason 3+4 ó 4+3 (Tabla 84 y 85 / Figura 37). Los casos correspondientes a Gleason 3+4 presentaron un promedio de 8,14 ng/ml, mientras que los casos con Gleason 4+3 presentaron un promedio de 10,8 ng/ml. Lo anterior puede estar en relación a una mayor cantidad de tumor en los casos con Gleason 4+3.

	N	Promedio	D.S.	E.S.	95% I.C.		Mínimo	Máximo
					Inferior	Superior		
Gleason 3+4	76	8,139	4,480	,5140	7,115	9,163	3,93	34,73
Gleason 4+3	41	10,800	4,980	,7778	9,228	12,372	4,40	26,30
Total	117	9,072	4,812	,4449	8,191	9,953	3,93	34,73

ANOVA	Sumatoria Cuadrados	df	Promedio Cuadrados	F	Sig.
Entre Grupos	188,58	1	188,58	8,682	,004
Dentro Grupos	2497,85	115	21,72		
Total	2686,43	116			

**Tabla 84 y 85: Estadística descriptiva y análisis de la varianza del valor de PSA según fue el patrón 3+4 ó 4+3.**



**Figura 37:** Promedio del PSA según fue el patrón 3+4 ó 4+3.

#### **5.4.4 Sesiones de biopsia para llegar al diagnóstico de los 117 casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical, según fue el patrón 3+4 ó 4+3.**

Nueve de cada diez casos con Gleason 7 se diagnosticaron en la primera sesión de biopsias (Tabla 86). El 6,6% de los casos Gleason 3+4 requirieron más de una sesión de biopsia para ser diagnosticados, situación que ocurrió en el 4,9% de los casos Gleason 4+3, ningún caso de este último grupo precisó más de dos sesiones para ser diagnosticado.

			BX				Total
			1	2	3	4	
Gleason 7	Gleason 3+4	N	71	2	2	1	76
		% entre Gleason 7	93,4%	2,6%	2,6%	1,3%	100,0
		% entre BX PROSTATIC	64,5%	50,0%	100,0	100,0	65,0%
	Gleason 4+3	N	39	2			41
		% entre Gleason 7	95,1%	4,9%			100,0
		% entre BX PROSTATIC	35,5%	50,0%			35,0%
Total	N	110	4	2	1	117	
	% entre Gleason 7	94,0%	3,4%	1,7%	,9%	100,0	
	% entre BX PROSTATIC	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	

**Tabla 86: Número de sesiones de biopsia para llegar al diagnóstico según fue el patrón 3+4 ó 4+3.**

#### **5.4.5 Valor de Gleason de las 73 biopsias revisadas según fue el patrón 3+4 ó 4+3.**

El 56,3% de los casos Gleason 3+4 habían sido diagnosticados como Gleason 7 en la biopsia, situación que se dio en el 44,0% de los casos Gleason 4+3 (Tabla 87). En el total de casos con Gleason 3+4 hubo infragraduación en el 39,6% de los casos y sobregraduación en el 2,1%. En los casos Gleason 4+3 se produjo infragraduación en el 48,0% y sobregraduación en el 4,0%. Dado que no existen diferencias significativas, se puede decir que ambos grupos tuvieron un comportamiento homogéneo en las biopsias, coincidiendo la valoración de Gleason de éstas con los hallazgos del espécimen de prostatectomía en aproximadamente el 50% de los casos.

			SUMA GLEASON				Total
			5	6	7	8	
Gleason 7	Gleason 3+4	N	2	17	28	1	48
		% entre Gleason 7	4,2%	35,4%	56,3%	2,1%	100,0
	Gleason 4+3	N	2	10	12	1	25
		% entre Gleason 7	8,0%	40,0%	44,0%	4,0%	100,0
Total		N	4	27	40	2	73
		% entre Gleason 7	5,5%	37,0%	54,8%	2,7%	100,0

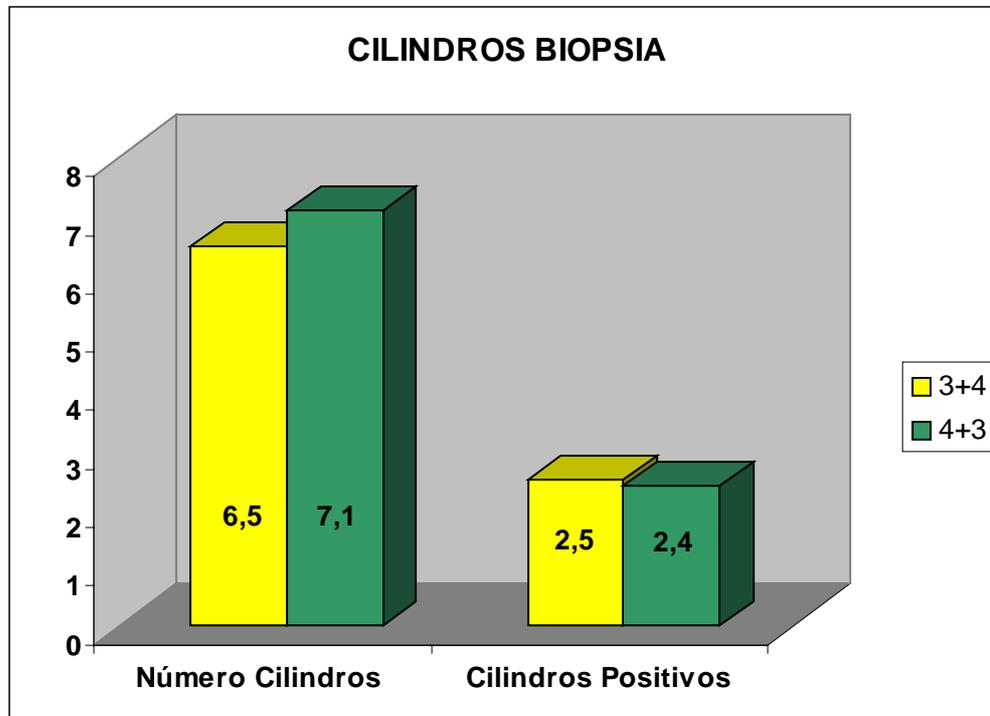
**Tabla 87: Valor de Gleason sumado en la biopsia según fue el patrón 3+4 ó 4+3.**

#### **5.4.6 Número de cilindros obtenidos y número de cilindros positivos en las 73 biopsias revisadas según fue el patrón 3+4 ó 4+3.**

El promedio de cilindros obtenidos y de cilindros positivos fue similar entre los dos grupos (Tabla 88 / Figura 38), lo que confirma que la rentabilidad de las biopsias en cuanto al diagnóstico es similar para los casos Gleason 3+4 y para los casos Gleason 4+3.

	3+4	4+3
Número Cilindros	6,5	7,1
Cilindros Positivos	2,5	2,4

**Tabla 88: Promedio de cilindros de biopsia obtenidos y cilindros positivos según fue el patrón 3+4 ó 4+3.**



**Figura 38:** Promedio de cilindros de biopsia obtenidos y cilindros positivos según fue el patrón 3+4 ó 4+3.

#### **5.4.7 Presencia de invasión perineural en las 73 biopsias revisadas según fue el patrón 3+4 ó 4+3.**

En el estudio de las biopsias se comprobó invasión perineural en el 20,8% de los casos Gleason 3+4 y en el 12,0% de los casos Gleason 4+3 (Tabla 89). Dado que el número total de biopsias de casos de Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical que pudieron ser revisadas fue de 73, los valores obtenidos deben ser interpretados con cautela ya que la  $n$  es pequeña para el análisis estadístico.

			Invasión perineural biopsia		Total
			No	Sí	
Gleason 7	Gleason 3+4	N	38	10	48
		% entre Gleason 7	79,2%	20,8%	100,0
	Gleason 4+3	N	22	3	25
		% entre Gleason 7	88,0%	12,0%	100,0
Total		N	60	13	73
		% entre Gleason 7	82,2%	17,8%	100,0

**Tabla 89: Presencia de invasión perineural en la biopsias según fue el patrón 3+4 ó 4+3.**

#### 5.4.8 Presencia de invasión linfovascular en las 73 biopsias revisadas según fue el patrón 3+4 ó 4+3.

El estudio de las biopsias no reveló la presencia de invasión linfovascular en ningún caso (Tabla 90).

			Invasión Linfovascular biopsia		Total
			No	Descono	
Gleason 7	Gleason 3+4	N	47	1	48
		% entre Gleason 7	97,9%	2,1%	100,0
	Gleason 4+3	N	24	1	25
		% entre Gleason 7	96,0%	4,0%	100,0
Total		N	71	2	73
		% entre Gleason 7	97,3%	2,7%	100,0

**Tabla 90: Presencia de invasión linfovascular en las biopsias según fue el patrón 3+4 ó 4+3.**

#### 5.4.9 Presencia de PIN de alto grado en las 73 biopsias revisadas según fue el patrón 3+4 ó 4+3.

Se encontró PIN de alto grado en el 21,9% de las biopsias de casos Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical (Tabla 91). En el grupo de Gleason 3+4 este hallazgo se dio en el 25,0% de los casos y en el grupo Gleason 4+3 en el 16,0% de los casos. Dado que la  $n$  es pequeña no se deben asumir resultados individuales para cada grupo y se debe tomar el total del mismo como valor de referencia.

			PIN biopsia			Total
			No	Sí	Descono	
Gleason 7	Gleason 3+4	N	35	12	1	48
		% entre Gleason 7	72,9%	25,0%	2,1%	100,0
	Gleason 4+3	N	20	4	1	25
		% entre Gleason 7	80,0%	16,0%	4,0%	100,0
Total		N	55	16	2	73
		% entre Gleason 7	75,3%	21,9%	2,7%	100,0

**Tabla 91: Presencia de PIN de alto grado en las biopsias según fue el patrón 3+4 ó 4+3.**

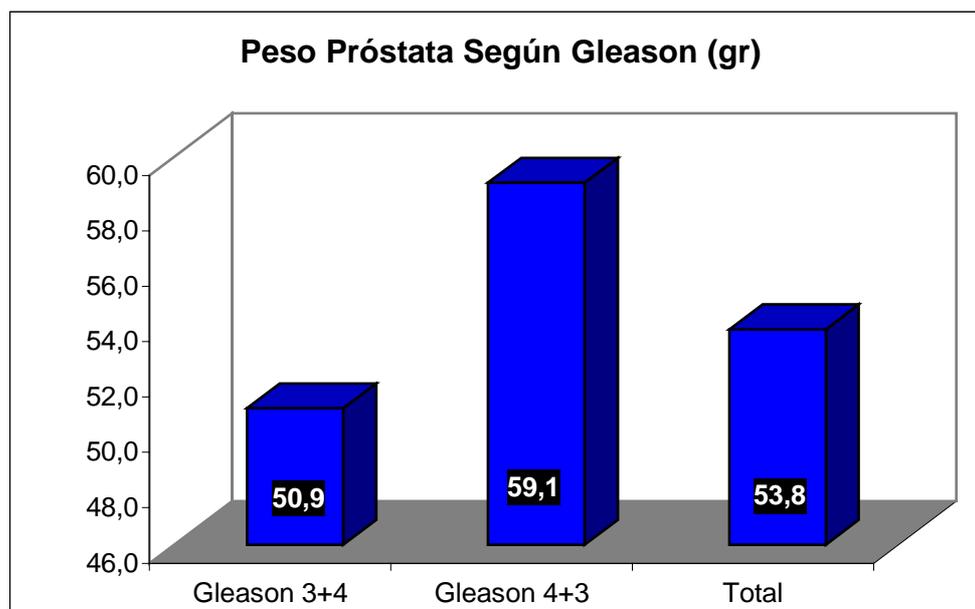
#### 5.4.10 Peso de los 117 especímenes de prostatectomía radical con Gleason 7, según fue el patrón 3+4 ó 4+3.

Los especímenes de prostatectomía radical correspondientes a Gleason 4+3 pesaron alrededor de un 20% más que los del grupo Gleason 3+4 (Tabla 92 y 93 / Figura 39), situación que fue estadísticamente significativa ( $p=0,037$ ). Tal como se demostró, el grupo de Gleason 7 no presentó diferencias de edad significativas que pudieran indicar la presencia de hiperplasia benigna de próstata asociada, por lo que la diferencia de pesos debe ser contemplada desde el punto de vista tumoral.

	N	Promedio	D.S.	E.S.	95% I.C.		Mínimo	Máximo
					Inferior	Superior		
Gleason 3+4	76	50,92	17,75	2,04	46,87	54,98	21	116
Gleason 4+3	41	59,07	23,53	3,67	51,65	66,50	26	139
Total	117	53,78	20,24	1,87	50,07	57,48	21	139

ANOVA	Suma Cuadrados	df	Promedio Cuadrados	F	Sig.
Entre Grupos	1769,91	1	1769,91	4,447	,037
Dentro Grupos	45772,30	115	398,02		
Total	47542,22	116			

**Tabla 92 y 93:** Estadística descriptiva y análisis de la varianza del peso del espécimen de prostatectomía radical según fue el patrón 3+4 ó 4+3.



**Figura 39:** Peso promedio del espécimen de prostatectomía radical según fue el patrón 3+4 ó 4+3.

#### 5.4.11 Número de focos tumorales macroscópicos de los 117 casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical, según fue el patrón 3+4 ó 4+3.

No se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de Gleason 3+4 y el grupo de Gleason 4+3 en cuanto al número de focos tumorales visibles macroscópicamente, cuyo promedio fue 3,75 y 3,59 respectivamente (Tabla 94).

	N	Promedio	D.S.	E.S.	95% I.C.		Mínimo	Máximo
					Inferior	Superior		
Gleason 3+4	76	3,75	1,67	,19	3,37	4,13	1	10
Gleason 4+3	41	3,59	1,72	,27	3,04	4,13	1	10
Total	117	3,69	1,68	,16	3,38	4,00	1	10

**Tabla 94:** Estadística descriptiva del número de focos tumorales macroscópicos en el espécimen de prostatectomía radical según fue el patrón 3+4 ó 4+3.

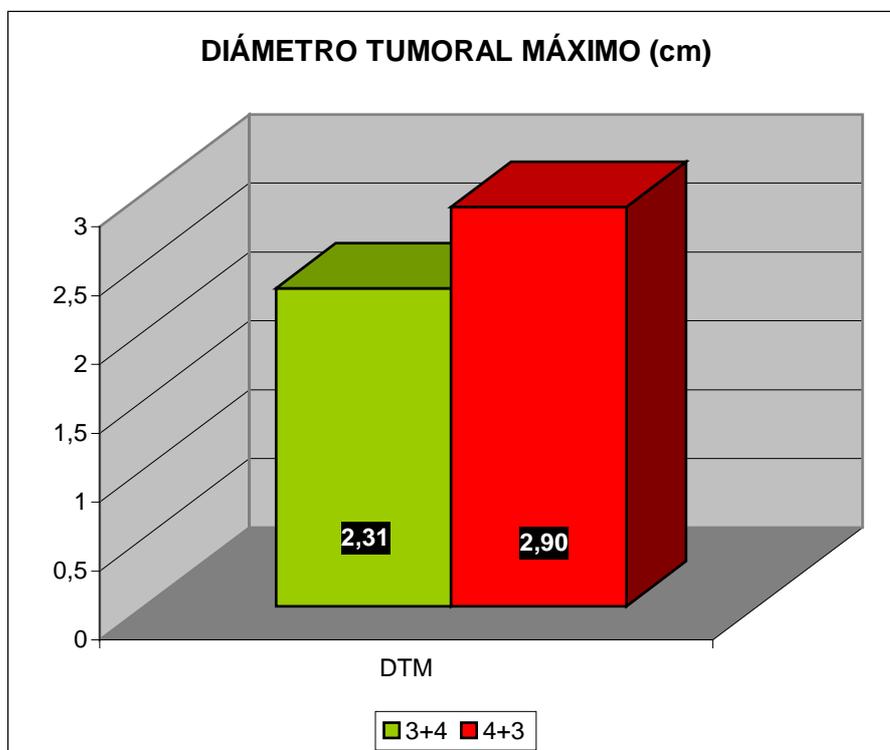
#### 5.4.12 Diámetro tumoral máximo de los 117 casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical, según fue el patrón 3+4 ó 4+3.

Los casos de Gleason 4+3 presentaron un promedio de diámetro tumoral máximo mayor que el de los casos Gleason 3+4 (Tabla 95 y 96 / Figura 40 ), esta diferencia tuvo un valor estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ). El promedio del diámetro tumoral máximo en el grupo de Gleason 3+4 fue de 2,32 cm, mientras que para el grupo Gleason 4+3 fue de 2,90 cm. Dicha diferencia refleja un mayor contenido de tejido tumoral en los casos Gleason 4+3, situación que debe ser tenida en cuenta al valorar otras variables contempladas en este estudio.

	N	Promedio	D.S.	E.S.	95% I.C.		Mínimo	Máximo
					Inferior	Superior		
Gleason 3+4	76	2,317	,7521	8,628E-	2,145	2,489	,50	4,20
Gleason 4+3	41	2,904	,8989	,1404	2,621	3,188	1,50	5,50
Total	117	2,523	,8507	7,865E-	2,367	2,678	,50	5,50

ANOVA	Suma Cuadrados	df	Promedio Cuadrados	F	Sig.
Dentro Grupos	9,201	1	9,201	14,15	,000
Entre Grupos	74,74	115	,650		
Total	83,94	116			

**Tabla 95 y 96:** Estadística descriptiva y análisis de la varianza del diámetro tumoral máximo (cm) en el espécimen de prostatectomía radical según fue el patrón 3+4 ó 4+3.



**Figura 40:** Promedio de diámetro tumoral máximo (cm) según fue el patrón 3+4 ó 4+3.

### 5.4.13 Distribución anterior-posterior del tumor de los 117 casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical, según fue el patrón 3+4 ó 4+3.

La distribución anterior o posterior del tejido tumoral respecto al eje longitudinal de la uretra, fue similar en ambos grupos (Tabla 97) y guarda relación con la distribución general que en este aspecto presenta el total de los 202 casos incluidos para estudio.

			TUMOR ANT/POST			Total
			Anterior	Posterior	Simétrico	
Gleason 7	Gleason 3+4	N	8	54	14	76
		% entre Gleason 7	10,5%	71,1%	18,4%	100,0
		% entre TUMOR ANT/POS	61,5%	66,7%	60,9%	65,0%
	Gleason 4+3	N	5	27	9	41
		% entre Gleason 7	12,2%	65,9%	22,0%	100,0
		% entre TUMOR ANT/POS	38,5%	33,3%	39,1%	35,0%
Total	N	13	81	23	117	
	% entre Gleason 7	11,1%	69,2%	19,7%	100,0	
	% entre TUMOR ANT/POS	100,0	100,0	100,0	100,0	

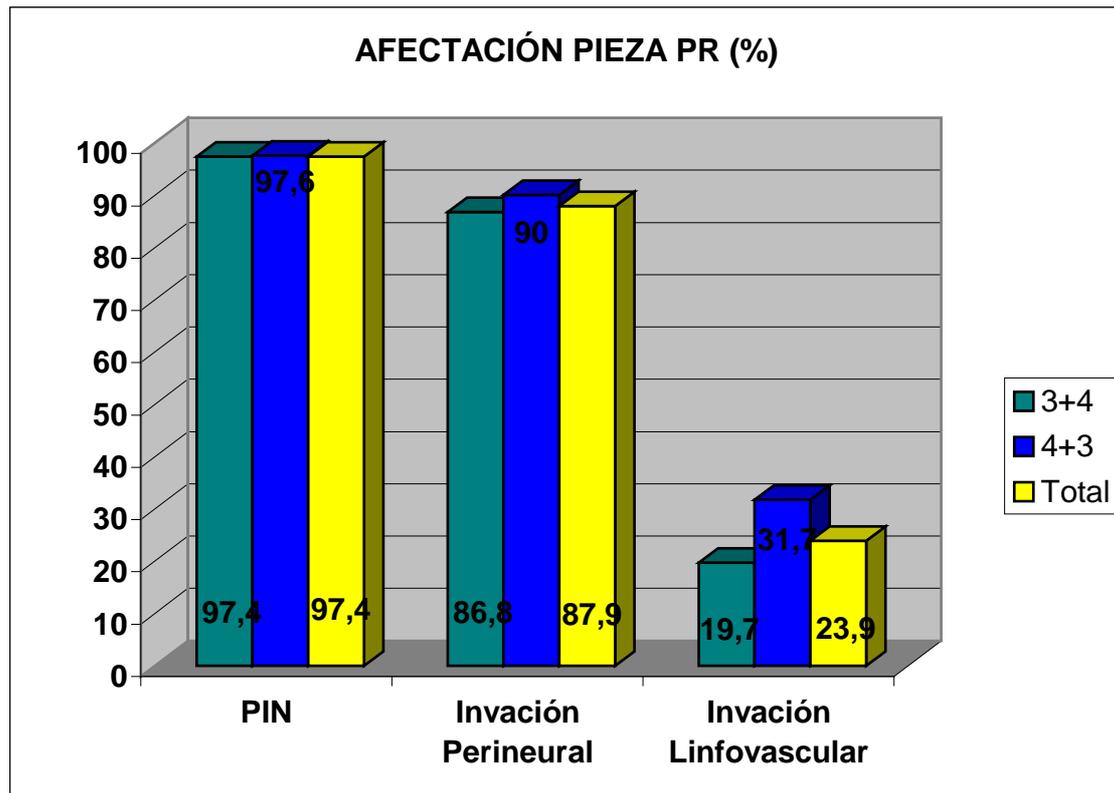
**Tabla 97: Distribución del tumor respecto al eje longitudinal de la uretra según fue el patrón 3+4 ó 4+3.**

#### **5.4.14 Presencia de PIN de alto grado, invasión perineural e invasión vasculolinfática de los 117 casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical, según fue el patrón 3+4 ó 4+3.**

La valoración de los especímenes de prostatectomía radical permitió detectar la presencia de PIN de alto grado en más del 97% de los casos (Tabla 98 / Figura 41). Dicho hallazgo parece estar directamente relacionado con la presencia de adenocarcinoma, independientemente de si se trata de Gleason 3+4 ó Gleason 4+3. La invasión perineural se evidenció en promedio en el 87,9% de los casos sin que exista diferencia significativa entre ambos grupos. La invasión linfovascular tuvo tendencia a ser mayor en el grupo Gleason 4+3 que en el grupo Gleason 3+4, pero no alcanzó diferencia estadísticamente significativa. En cuanto a invasión perineural, linfovascular y a la presencia de PIN de alto grado, se puede afirmar que las biopsias tuvieron un bajo rendimiento para predecir el resultado de estos apartados cuando se compararon con los especímenes de prostatectomía radical.

	3+4	4+3	Total
PIN	97,4	97,6	97,4
Invasión Perineural	86,8	90,0	87,9
Invasión Linfovascular	19,7	31,7	23,9

**Tabla 98: Porcentaje de afectación perineural/vasculolinfática/PIN en el espécimen de prostatectomía radical según fue el patrón 3+4 ó 4+3.**



**Figura 41:** Porcentaje de afectación perineural/vasculolinfática/PIN en el espécimen de prostatectomía radical según fue el patrón 3+4 ó 4+3.

#### **5.4.15 Presencia de margen quirúrgico positivo de los 117 casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical, según fue el patrón 3+4 ó 4+3.**

Se observó en el grupo de Gleason 4+3 una tendencia a presentar mayor número de margen quirúrgico positivo respecto al grupo Gleason 3+4 (Tabla 99), sin que dicha diferencia tuviera valor estadísticamente significativo, probablemente debido a la *n* baja en los casos con margen positivo en el grupo Gleason 4+3.

			Margen Tumoral Positivo		Total
			No	Sí	
Gleason 7	Gleason 3+4	N	38	38	76
		% entre Gleason 7	50,0%	50,0%	100,0
		% entre margen tumoral	67,9%	62,3%	65,0%
	Gleason 4+3	N	18	23	41
		% entre Gleason 7	43,9%	56,1%	100,0
		% entre margen tumoral	32,1%	37,7%	35,0%
Total	N	56	61	117	
	% entre Gleason 7	47,9%	52,1%	100,0	
	% entre margen tumoral	100,0	100,0	100,0	

**Tabla 99: Presencia de margen quirúrgico positivo en el espécimen de prostatectomía radical según fue el patrón 3+4 ó 4+3.**

#### **5.4.16 Afectación capsular de los 117 casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical, según fue el patrón 3+4 ó 4+3.**

El estudio del espécimen de prostatectomía radical demostró afectación (no perforación) en el 88,2% de los casos Gleason 3+4 y en el 95,1% de los casos Gleason 4+3 (Tabla 100). Dado que la afectación capsular indica contacto del tumor con la cápsula, sin sobrepasarla, es lógico pensar que los casos Gleason 4+3 pueden tener mayor probabilidad de presentar extensión extraprostática si la evolución en el tiempo lo permite.

			Tipo Afectación			Total
			Única	Múltiple	Ninguna	
Gleason 7	Gleason 3+4	N	34	33	9	76
		% entre Gleason 7	44,7%	43,4%	11,8%	100,0
		% entre TIPO_AFECT	69,4%	57,9%	81,8%	65,0%
	Gleason 4+3	N	15	24	2	41
		% entre Gleason 7	36,6%	58,5%	4,9%	100,0
		% entre TIPO_AFECT	30,6%	42,1%	18,2%	35,0%
Total	N	49	57	11	117	
	% entre Gleason 7	41,9%	48,7%	9,4%	100,0	
	% entre TIPO_AFECT	100,0	100,0	100,0	100,0	

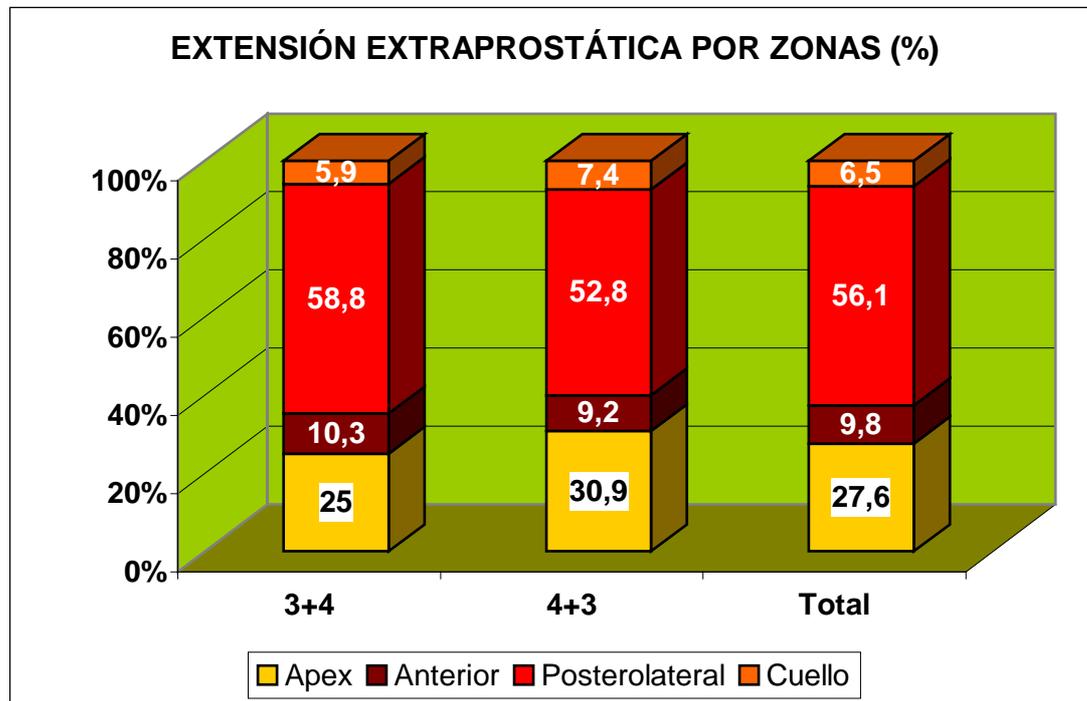
**Tabla 100: Tipo de afectación capsular en el espécimen de prostatectomía radical según fue el patrón 3+4 ó 4+3.**

#### **5.4.17 Extensión extraprostática por zonas de los 117 casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical, según fue el patrón 3+4 ó 4+3.**

Dentro de los casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical se detectaron un total de 123 episodios de extensión extraprostática (Tabla 101 / Figura 42). Los episodios de extensión fueron más frecuentes en la región posterolateral de la próstata, seguido por el ápex, cara anterior y cuello. No se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo Gleason 3+4 y el grupo Gleason 4+3.

Frecuencia	3+4	4+3	Total
Apex	17	17	34
Anterior	7	5	12
Posterolateral	40	29	69
Cuello	4	4	8

**Tabla 101: Frecuencia de extensión extraprostática en el espécimen de prostatectomía radical según fue el patrón 3+4 ó 4+3.**



**Figura 42:** Distribución porcentual de la extensión extraprostática por zonas en el espécimen de prostatectomía radical según fue 3+4 ó 4+3.

#### **5.4.18 Distribución pT de los 117 casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical, según fue el patrón 3+4 ó 4+3.**

Los casos con Gleason 4+3 presentaron estadios tumorales más avanzados que aquellos con Gleason 3+4 (Tabla 102 / Figura 43). El 42,1% de los casos Gleason 3+4 estuvieron representados en los estadios pT2a y pT2b, mientras que entre los casos Gleason 4+3 no se encontró ningún pT2a y los pT2b representaron sólo el 29,3%. Todos los casos pT4 correspondieron a extensión extraprostática a nivel del cuello vesical.

			Estadio Tumoral					Total
			T2a	T2b	T3a	T3b	T4	
Gleason 7	Gleason 3+4	N	2	30	34	6	4	76
		% entre Gleason 7	2,6%	39,5%	44,7%	7,9%	5,3%	100,0%
	Gleason 4+3	N		12	18	7	4	41
		% entre Gleason 7		29,3%	43,9%	17,1%	9,8%	100,0%
	No 7	N	13	42	20	3	7	85
		% entre Gleason 7	15,3%	49,4%	23,5%	3,5%	8,2%	100,0%
Total		N	15	84	72	16	15	202
		% entre Gleason 7	7,4%	41,6%	35,6%	7,9%	7,4%	100,0%

Tabla 102: Distribución por estadio tumoral según fue el patrón 3+4 ó 4+3.

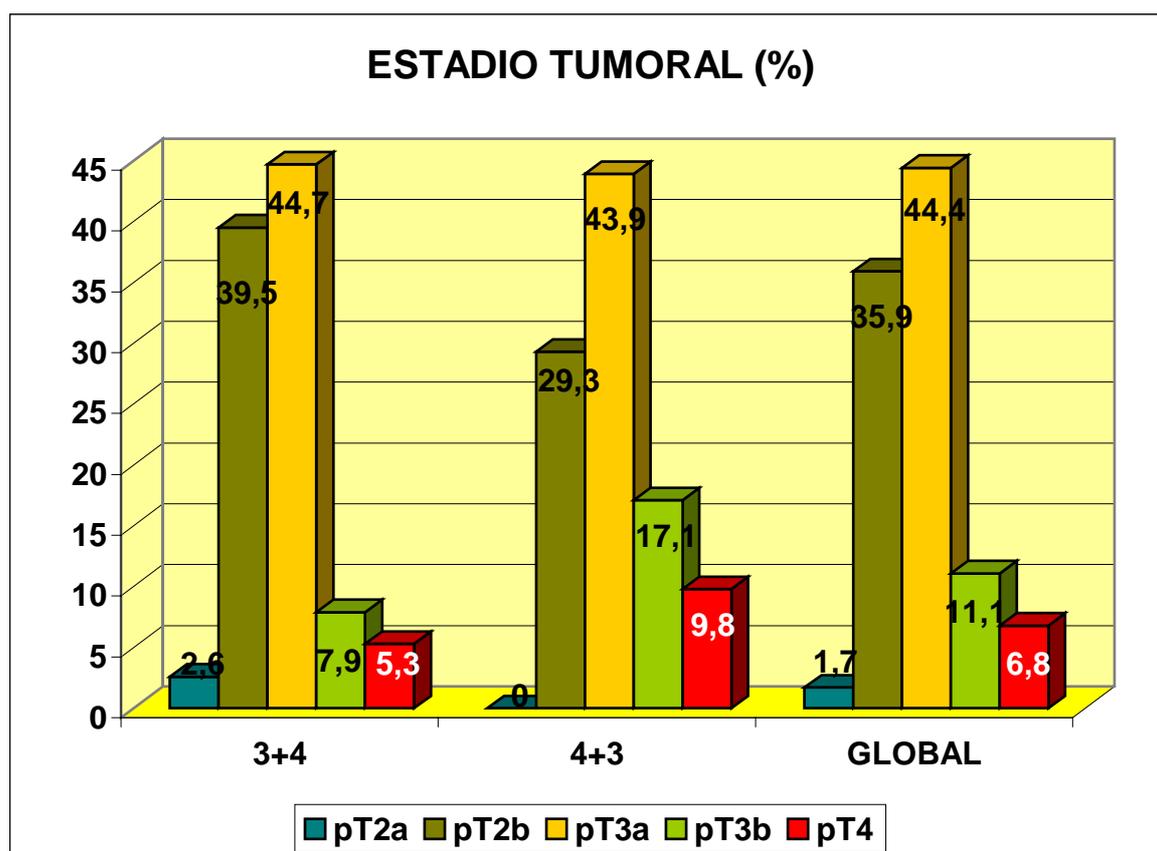


Figura 43: Distribución porcentual del estadio tumoral según fue el patrón 3+4 ó 4+3.

#### 5.4.19 Distribución pN de los 117 casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical, según fue el patrón 3+4 ó 4+3.

Se encontraron sólo cuatro casos de pN1 (Tabla 103); tres de ellos en el grupo Gleason 3+4 y el restante en el grupo Gleason 4+3. Dado el escaso número la diferencia no tiene significación estadística.

			N_PATO		Total
			pN0	pN1	
Gleason 7	Gleason 3+4	N	73	3	76
		% entre Gleason 7	96,1%	3,9%	100,0
		% entre N_PATOL	64,6%	75,0%	65,0%
	Gleason 4+3	N	40	1	41
		% entre Gleason 7	97,6%	2,4%	100,0
		% entre N_PATOL	35,4%	25,0%	35,0%
Total	N	113	4	117	
	% entre Gleason 7	96,6%	3,4%	100,0	
	% entre N_PATOL	100,0	100,0	100,0	

**Tabla 103: Distribución por estadio ganglionar según fue el patrón 3+4 ó 4+3.**

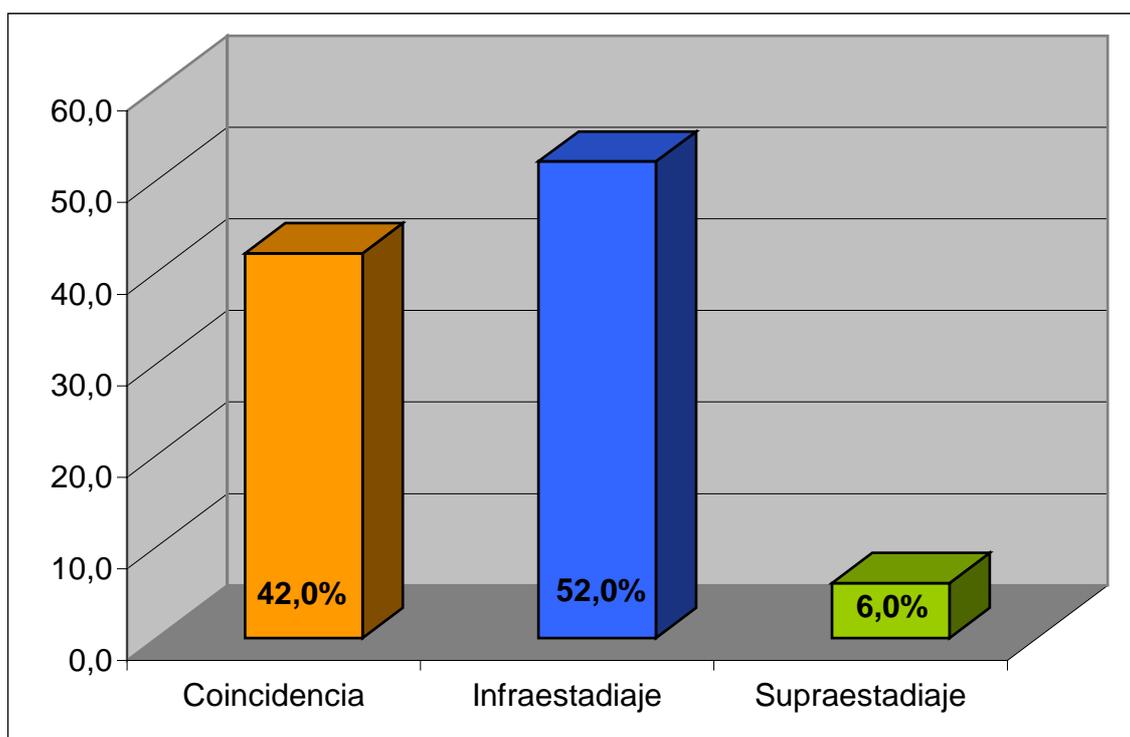
---

## **5.5 ANÁLISIS COMPARATIVO DEL VALOR DE GLEASON ASIGNADO A LAS BIOPSIAS POR EL UROPATÓLOGO Y EL ANATOMOPATÓLOGO NO ESPECIALIZADO.**

Del total de 202 casos incluidos en la serie, un total de 80 biopsias diagnósticas fueron realizadas en el Hospital Universitario de Bellvitge y por lo tanto leídas por el mismo uropatólogo que leyó las piezas de prostatectomía radical. En los otros 122 casos las biopsias fueron hechas en otros centros y leídas inicialmente por otros anatompatólogos no especializados en urología, aunque si habituados a un alto volumen de biopsias de próstata. De las biopsias hechas en otros centros se pudieron recuperar para revisión 50 de ellas. Al comparar el valor de Gleason dado inicialmente por el anatomopatólogo no especializado con el valor de Gleason asignado por el uropatólogo, se encontró coincidencia en el 42% de los casos. En la lectura del anatomopatólogo no especializado se infragraduó el valor de Gleason en el 52% de los casos y se sobregraduó en el 6% de los mismos al compararse con la lectura del uropatólogo. El valor que más coincidió fue el Gleason 6 (13 casos). Dentro de los casos en que hubo infragraduación, destacan cuatro en los que se diagnosticó inicialmente proliferación acinar con atipia sin evidencia de malignidad, posteriormente la lectura del uropatólogo fue adenocarcinoma Gleason 6 (en dos casos), Gleason 7 y Gleason 5 respectivamente; en el otro caso de infragraduación, la lectura inicial fue PIN de alto grado bilateral, la lectura del uropatólogo fue adenocarcinoma Gleason 6. En los tres casos en que hubo sobregraduación, la lectura del anatomopatólogo no especializado fue Gleason 6, 6 y 8, la revisión por el uropatólogo asignó valores de Gleason 5, 5 y 7 respectivamente. El valor promedio de Gleason en las biopsias leídas por los anatomopatólogos no especializados en urología fue de 4,0 mientras que el valor promedio de Gleason en la lectura del uropatólogo fue 6,26.

	Casos	%
Coincidencia	21	42,0
Infragraduación	26	52,0
Supragraduación	3	6,0
Total	50	100

**Tabla 104:** Coincidencia, infragraduación o supragraduación, en el valor de Gleason de las biopsias leídas por anatompatólogos no especializados al compararlas con la lectura del uropatólogo.



**Figura 44:** Distribución porcentual de la coincidencia, infragraduación o supragraduación, en el valor de Gleason de las biopsias leídas por anatompatólogos no especializados al compararlas con la lectura del uropatólogo.

## 5.6 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS CASOS CON TUMOR NO SIGNIFICATIVO (Diámetro Tumoral Máximo <1 cm).

Los 17 casos del total de la serie que presentaron un diámetro tumoral máximo igual o inferior a un centímetro representan el 8,5%. La mayoría de casos fueron multifocales, con un promedio de 3,3 focos. 16 de los 17 casos tuvieron un estadio tumoral pT2a ó pT2b, el caso restante tuvo estadio tumoral pT4. Este último caso presentó un único foco tumoral localizado anteriormente que comprometió el cuello vesical.

DTM (cm)	PSA (ng/ml)	Localización Tumoral	Número de Focos	Margen Quirúrgico Positivo	Gleason Bx	Gleason PR	Estadio Tumoral
0,3	4,5	Anterior	3	Negativo	N.C.	5	pT2b
0,5	4,5	Posterior	3	Negativo	7	7	pT2b
0,5	8,1	Posterior	2	Negativo	6	6	pT2b
0,5	8,5	Posterior	4	Negativo	5	5	pT2b
0,5	7,1	Posterior	1	Negativo	6	6	pT2a
0,5	14,1	Simétrico	2	Negativo	5	6	pT2b
0,5	7,6	Posterior	2	Negativo	6	6	pT2b
0,6	11,6	Anterior	1	Cuello Vesical	N.C.	5	pT4
0,6	5,6	Simétrico	5	Negativo	6	7	pT2b
0,6	6,2	Posterior	1	Negativo	6	6	pT2a
0,9	9,4	Simétrico	3	Negativo	6	6	pT2b
0,9	7,8	Simétrico	4	Negativo	6	5	pT2b
1,0	13,5	Posterior	6	Negativo	5	6	pT2b
1,0	5,2	Posterior	3	Negativo	N.C.	5	pT2b
1,0	5,1	Anterior	3	Negativo	N.C.	6	pT2b
1,0	13,3	Posterior	1	Negativo	6	6	pT2a
1,0	9,8	Posterior	3	Negativo	6	5	pT2b

**Tabla 105:** Descripción de casos con diámetro tumoral máximo igual o inferior a un centímetro. DTM: Diámetro tumoral máximo. NC: No conocido.

## **6. DISCUSIÓN**

## 6.1 Apreciación general del carcinoma de próstata.

*A mi consulta acudió un paciente acusando dolores insoportables en varias partes de su cuerpo, que solo podrían compararse con el dolor descrito por las personas que sufren cáncer. Solamente podía orinar con la ayuda de un catéter. La glándula prostática, tocada desde el recto, se encontraba aumentada de tamaño y de consistencia pétreas. Continué visitándolo en mi consulta durante cerca de un año, al final de cual perdió súbitamente la función de los músculos de sus extremidades inferiores y murió la noche siguiente<sup>168</sup>.*

Sir Benjamín Brodie, 1842

Lo anterior describe la situación última de la evolución del carcinoma de próstata y es lo que busca evitar cualquiera de las conductas que se toman en cuanto al tratamiento. Las acciones terapéuticas en el carcinoma de próstata tienen como objetivo mantener la calidad de vida, prolongar la sobrevida y cuando es posible curar.

La historia del carcinoma de próstata es tal vez uno de los apartados de la medicina que más se ha beneficiado de los distintos progresos que en general se han dado dentro de este campo de la ciencia, sin renunciar en ningún momento a lo básico. Hoy en día por ejemplo, el tacto rectal, herramienta milenaria y fundamental de la semiología médica, sigue siendo indispensable en lo referente a esta patología, estando a la par en importancia a la determinación del PSA, el marcador tumoral más potente de que dispone la medicina actualmente.

En el tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata se ha avanzado gracias a la asimilación de progresos en áreas distintas a la urología. La utilización de antibióticos, los progresos en la transfusión de derivados sanguíneos, pasando por la estimulación

con eritropoyetina en los programas de cirugía con autotransfusión, los avances en materiales de suturas como por ejemplo los hilos monofilamento reabsorbibles, los conocimientos anatómicos para la preservación del complejo neurovascular, y de una serie de elementos que por su simplicidad no dejan en conjunto de ser importantes para la comodidad, seguridad y tranquilidad del urólogo y del paciente en el momento de enfrentarse a una prostatectomía radical.

Pocas veces los avances que se producen en el terreno científico son una revolución y la mayoría de las veces son una evolución paulatina que toma tiempo. Actualmente todo el tema referente al carcinoma de próstata está pasando por una etapa difícil de asimilar para los urólogos que día a día están diagnosticando, ofreciendo tratamiento y posteriormente siguiendo pacientes afectados de esta patología. Los modelos experimentales en el carcinoma de próstata son escasos y la valoración de los tratamientos en humanos es lenta dado el largo período de tiempo necesario.

En este momento muchos aspectos relacionados con el carcinoma de próstata plantean una serie de preguntas que de momento no tienen una respuesta clara:

- ¿Cuál es el valor ideal de corte para el PSA?
- ¿Qué papel específico juega el índice de PSA libre y total?
- ¿Cual es la importancia de la densidad de PSA?
- ¿Cuántos cilindros de biopsia se deben tomar?
- ¿Hasta cuando se deben seguir tomando nuevas biopsias en pacientes con sospecha de carcinoma de próstata?
- ¿Se deben tratar todos los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata?
- ¿Cual es el papel real de algunas técnicas como la radioterapia externa, braquiterapia ó crioterapia en el tratamiento?
- ¿Se debe o no hacer linfadenectomía y cuales son sus límites?
- ¿Cual es la mejor técnica de prostatectomía radical?

En fin, son múltiples preguntas que seguramente dentro de algunos años tendrán respuesta, pero que de momento plantean importantes interrogantes.

---

Las características de los pacientes también han cambiado. Hace algunos años el perfil del paciente con carcinoma de próstata era el de una persona mayor, que simplemente asumía una patología propia de la edad y que seguía casi ciegamente la recomendación de su médico. Hoy en día, el paciente que se enfrenta al diagnóstico de cáncer de próstata es más joven, dispone de una gran información y en muchos casos estará profundamente implicado en la decisión sobre la conducta terapéutica a seguir.

Otro tipo de presiones a las que está sometido el urólogo y que interfieren también en todo lo relacionado al carcinoma de próstata, son las generadas por el medio externo, tales como el control de los costos y el rendimiento en los resultados. Un ejemplo de ello es el de las biopsias de próstata. Aumentar el número de cilindros obtenidos por sesión de biopsias puede tener importantes repercusiones positivas en cuanto a diagnóstico y capacidad predictiva de las mismas, pero también implica la mayor utilización de recursos humanos y técnicos, que podrían repercutir negativamente en el sistema. Otro ejemplo claro es la inclusión total o no del espécimen de prostatectomía radical para estudio anatomopatológico. Todo ello repercute en los costos, pero también repercute en los resultados de los trabajos de investigación, hecho que a veces viene a complicar más un campo donde se pretendía aportar claridad.

Tal como se verá posteriormente en algunos de los elementos de la discusión, los resultados de los trabajos publicados son francamente heterogéneos en algunos tópicos, incluso en situaciones en las que cuesta creer que haya tal diferencia entre las características de los pacientes o de las técnicas utilizadas en un momento dado. La estadística es una ciencia exacta que en este caso se aplica a una ciencia inexacta como es la medicina. Esto trae como consecuencia unos resultados dispares, contradictorios y muchas veces irreproducibles por otros centros, como a veces se observa en algunas de las principales publicaciones de la especialidad.

La práctica de la medicina moderna está llena de elementos que a veces no tienen relación directa con el paciente, pero que en temas de tan rápida evolución como el del cáncer de próstata, adquieren una dimensión importante en muchos casos. Uno de estos elementos es la competencia entre los distintos centros y grupos por la captación de pacientes y de recursos. Este hecho es más acusado en otros países como los Estados Unidos, donde los recursos para investigación provienen en su mayoría de fuentes

---

privadas y generalmente estos son destinados a los centros, grupos o instituciones que generen la mayor cantidad y los mejores resultados. La situación en España es diferente, ya que al ser la cobertura social en salud del 100% de la población, está menos expuesta a las presiones anteriormente mencionadas.

Desde que el PSA permitió diagnosticar el carcinoma de próstata antes de que apareciera cualquier síntoma, el paciente pasó de preguntarse “¿qué tengo?” a preguntarse “¿qué pasará después?” cuando se le dice lo que tiene; esta situación hace que uno de los objetivos de la relación médico-paciente en cada una de sus fases sea conocer el futuro de la enfermedad. Desde el punto de vista de investigación básica existen actualmente muchos elementos pronósticos que aún no han sido incorporados a la práctica clínica, por lo que la toma de decisiones terapéuticas continúa basándose solamente en los elementos clínicos y anatomopatológicos en la mayoría de los centros asistenciales. Por todo ello es perfectamente lógico pensar que un paciente asintomático, cuya única evidencia de enfermedad son un resultado de PSA y una biopsia positiva, al que vamos a aplicar un tratamiento no exento de efectos secundarios<sup>169</sup>, nos pida que le digamos que pasará después con su enfermedad.

Todo lo anterior, sumado a las características propias del carcinoma de próstata, hacen que el tratamiento de esta patología no sea sencillo. Algunos casos pueden presentar sobre el papel unos hallazgos clínicos y anatomopatológicos similares en el momento del diagnóstico, y finalmente tener en la pieza de prostatectomía radical resultados completamente dispares.

Todo ello nos ha incentivado a interesarnos por conocer en detalle nuestra serie y tratar de encontrar elementos que nos permitan sacar conclusiones con el objetivo de dar claridad en algunos tópicos.

La mejoría progresiva de los sistemas sanitarios, el progreso general de la medicina en áreas de alta morbilidad como las enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de neoplasias, y en general el avance en el desarrollo social de los países industrializados, ha dado como resultado un aumento gradual en la esperanza de vida para los hombres, estando España a la cabeza de ellos. Lo anterior pone en evidencia que la población masculina está expuesta al riesgo de presentar carcinoma de próstata

---

durante más tiempo, haciendo válida la célebre frase de Don Salvador Gil Vernet: “Si todos los hombres vivieran cien años, todos tendrían cáncer de próstata”.

El alto costo socioeconómico que implica el carcinoma de próstata, especialmente el tratamiento farmacológico de los estadios avanzados y la pérdida de años productivos que esto conlleva, ha motivado entre otras acciones la búsqueda activa de casos incipientes a través de mecanismos de detección precoz como la utilización masiva del PSA.

Si bien ya existen algunas medidas para la prevención primaria del carcinoma de próstata como los inhibidores de la 5-alfa-reductasa<sup>170</sup> y la dieta<sup>171,172</sup>, de momento no se emplean a gran escala, como en la enfermedad coronaria y el cáncer de pulmón. No obstante, se están utilizando medios y recursos a la prevención secundaria que sólo son comparables en su dimensión a los destinados al cáncer de mama y colon, hecho que demuestra el impacto social de esta patología.

A pesar de lo anteriormente expuesto, en el mundo occidental uno de cada seis hombres será diagnosticado de adenocarcinoma de próstata y uno de cada treinta morirá a causa del mismo<sup>54</sup>.

## **6.2 Limitación del estudio.**

Tal como se definió en el apartado de material y método, los casos analizados en nuestra serie fueron estadio clínico T1c, que cumplieron los criterios de selección y que entre el 01 de enero de 1999 y el 31 de diciembre de 2002 se les hizo una prostatectomía radical, lo que representó un total de 202 pacientes. Uno de los hechos que pueden haber afectado la selección de la muestra y por lo tanto los resultados, es que desde mayo de 2000 se empezó a aplicar en el Hospital Universitario de Bellvitge la braquiterapia prostática como una opción terapéutica más para el carcinoma de próstata clínicamente localizado. Son elegibles para tratamiento con braquiterapia los pacientes con grado de Gleason entre 2 y 6 en la biopsia, PSA menor de 10 ng/ml y peso prostático inferior a 50 gr<sup>173</sup>. A los pacientes que cumplen los criterios se les explican las opciones terapéuticas y se les da a elegir entre la braquiterapia y la prostatectomía radical.

---

Durante el período de tiempo analizado en este trabajo, un total de 120 pacientes optaron por tratamiento con braquiterapia. Si bien el hecho de disponer de un abanico amplio de opciones para el tratamiento del carcinoma de próstata clínicamente localizado puede ser ventajoso en muchos aspectos, puede también generar una selección adversa de casos para algunas técnicas, como pudo haber ocurrido con la prostatectomía radical en nuestro centro.

### **6.3 Edad en el grupo total de pacientes y en los subgrupos de estudio.**

En nuestra serie, el promedio de edad fue 63,86 años. Si bien se presentaron casos por encima de los 70 años, la tendencia histórica de la serie es a que los pacientes sean cada vez de menor edad. No se observó diferencia significativa en la edad cuando se valoró si el tumor fue organoconfinado o no, si fue de localización anterior o posterior y tampoco se observó variación significativa en los casos Gleason 7, según fue éste 3+4 ó 4+3. El promedio de edad de nuestra serie demuestra los efectos de la detección precoz, ya que todos fueron pacientes diagnosticados de carcinoma de próstata por elevación del PSA.

### **6.4 Distribución del tumor respecto al eje longitudinal de la uretra.**

El compartimiento anterior de la próstata incluye los cuernos laterales de la zona periférica, la zona de transición anterior y el estroma fibromuscular, conteniendo todas ellas tejido glandular susceptible de malignización<sup>174</sup>. La distribución del 75% o más del volumen tumoral respecto al eje longitudinal de la uretra, dio como resultado que de los 202 casos incluidos en nuestra serie, 27 (13,4%) fueron de predominio anterior, 136 (67,3%) fueron de predominio posterior y 39 (19,3%) tuvieron una distribución simétrica.

En general, son pocas las publicaciones que hacen referencia a la localización del tumor tomando el eje uretral como referencia, hecho que consideramos fundamental en el momento de analizar los demás hallazgos anatomopatológicos de la pieza de prostatectomía radical como se verá a lo largo de la discusión. Bott y cols.<sup>175</sup> utilizando

---

el mismo sistema de distribución, encontraron que los tumores de predominio anterior representaron el 21%, los de predominio posterior el 57% y distribución simétrica en el 22%. Hallazgos coincidentes con nuestra serie.

### **6.5 PSA diagnóstico en el grupo total de pacientes y en los subgrupos de estudio.**

El valor promedio de PSA para el total de nuestra serie fue de 8,8 ng/ml, con una mediana de 7,5 ng/ml. De acuerdo al trabajo presentado por Partin y cols<sup>39</sup>. en 1997, es de esperar que tomando solamente el PSA como variable de referencia, los pacientes con valores entre 4,1 y 10 ng/ml, presenten tumores organoconfinados en el 50% de los casos, con compromiso de vesículas seminales en el 6% y afectación ganglionar en el 3%, situación que coincide con los resultados de nuestra serie.

Se presentó una diferencia estadísticamente significativa en el valor de PSA dentro de los casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical. Los casos con patrón 3+4 tuvieron un promedio de PSA de 8,2 ng/ml, mientras que aquellos con patrón 4+3 tuvieron un promedio de 10,8 ng/ml.

La serie de Chan y cols<sup>202</sup>. en el análisis de 570 casos, presenta un PSA promedio de 8,6 ng/ml, siendo este en promedio de 8,4 ng/ml para el patrón 3+4, y 9,8 ng/ml para el patrón 4+3; valores similares a los encontrados en nuestra serie.

El estudio de Lau y cols.<sup>203</sup> realizado en 263 pacientes con Gleason 7 en la pieza de prostatectomía radical, presenta un PSA promedio de 9,0 ng/ml para el patrón 3+4, y 13,5 ng/ml para el patrón 4+3, valores considerablemente más altos que los encontrados por nosotros.

Cuando se comparó el valor de PSA entre los casos organoconfinados y los no organoconfinados, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos, siendo el PSA promedio 8,1 ng/ml para los organoconfinados y 10,8 ng/ml para los no organoconfinados, situación explicable por la mayor cantidad de tumor presente en estos últimos.

Nuestros hallazgos son coincidentes con los de otros autores como Veltri y cols.<sup>176</sup> que en el análisis de 386 casos con estadio clínico T1c encontraron que el valor de PSA permitía predecir el estadio tumoral; observando que el valor de PSA fue 6,3 +/- 3,3 ng/ml para los organoconfinados y de 9,0 +/- 6,4 ng/ml para los no organoconfinados. Borirakchanyavat y cols.<sup>177</sup> en el análisis de 104 pacientes, encontraron un valor promedio de PSA para los casos pT2 de 8,7 +/- 7,1 ng/ml y para los casos pT3a de 8,7 +/- 16,3 ng/ml. Humphrey y Keetch<sup>178</sup> encuentran asociación entre el PSA preoperatorio y el volumen tumoral en el espécimen de prostatectomía radical.

El PSA de los tumores de predominio anterior respecto al eje longitudinal de la uretra, también presentó una diferencia estadísticamente significativa respecto a los de localización posterior y simétrica, siendo el valor de PSA 12,0, 8,1 y 9,4 ng/ml respectivamente. Esta diferencia de PSA está en relación con el mayor volumen tumoral hallado en los tumores de predominio anterior, y también puede estar influenciado por el hecho de que gran parte de los tumores de predominio anterior tengan su origen en la zona transicional de la próstata, que como es sabido, suelen cursar con PSA alto<sup>179</sup>.

Vargas y cols.<sup>180</sup>, en una serie de casos 82 encontraron que el 94% de los pacientes que tenían PSA mayor ó igual a 9,7 ng/ml tenían tumores de localización anterior; mientras que el 56% de los que tenían PSA inferior a dicho valor tuvieron tumores de localización posterior.

## **6.6 Intervalo de tiempo entre las biopsias diagnósticas y la prostatectomía radical.**

Tres cuartas partes de los pacientes de nuestra serie fueron operados en un período de tres meses o menos desde el momento de la biopsia positiva, hecho destacable en una institución pública como el Hospital Universitario de Bellvitge, donde la lista de espera quirúrgica es considerable. Un corto período de tiempo entre el diagnóstico y la acción terapéutica con intención curativa, es una situación favorable para la efectividad del

---

tratamiento y evita igualmente la necesidad de instaurar medidas intermedias tales como el bloqueo hormonal.

### **6.7 Rentabilidad de las biopsias en el grupo total de pacientes y subgrupos estudiados.**

Las biopsias de próstata cumplen varios objetivos. Obviamente el primero de ellos es el diagnóstico del carcinoma de próstata y el segundo es, teóricamente, aportar elementos que permitan saber las características del tumor en cuestión con el objetivo de instaurar un tratamiento lo más adecuado posible. Desde la descripción inicial por Hodge en 1989<sup>35,36</sup>, las biopsias por sextante han sido las más ampliamente utilizadas. Sin embargo, las biopsias por sextante pueden llegar a tener hasta un 30% de falsos negativos<sup>181,182</sup>. Por lo tanto, se ha propuesto aumentar el número de cilindros por sesión para mejorar la rentabilidad, sin que exista acuerdo actualmente sobre el número ideal de cilindros que se deben obtener en cada una de las sesiones de biopsia prostática<sup>183,184,185,186,187,188,189,190,191,192,193,194</sup>.

En nuestra serie se realizaron biopsias por sextante en el 60,2% de los casos y solamente se obtuvieron ocho o más cilindros en el 25,5% de los casos.

Lo anterior contrasta con los hallazgos de Davis y cols<sup>195</sup>, quienes encontraron que las biopsias por sextante eran utilizadas solamente por el 17% de los urólogos encuestados en Estados Unidos, mientras que el 63% obtenían ocho o más cilindros.

La rentabilidad de la primera sesión de biopsias fue alta en el grupo total de pacientes de nuestra serie. El 87,6% de los casos fueron diagnosticados en la primera sesión, el 6,9% en la segunda, el 4,0% en la tercera, 1,5% en la cuarta y ningún paciente requirió más de cuatro sesiones para llegar al diagnóstico. La primera sesión de biopsia diagnosticó nueve de cada diez casos pT3, mientras que la segunda y tercera sesión fueron más rentables para los estadio pT2.

En los casos que tuvieron Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical, la rentabilidad de la primera sesión de biopsia fue mayor que en la totalidad del grupo,

---

siendo esta positiva en más del 93% de los casos. Cuando el valor de Gleason fue de 4+3 ningún caso precisó más de dos sesiones de biopsia, hecho que puede estar en relación con el mayor volumen tumoral presente en este grupo.

La rentabilidad más baja de la primera sesión de biopsias se dio en el grupo de localización anterior del tumor, donde ésta sólo detectó el 77,8% de los casos, si se compara con el 89,7% de casos con tumor de predominio posterior detectados en la primera sesión de biopsia. La necesidad de más de una sesión de biopsias para llegar al diagnóstico se dio el doble de veces en los casos de predominio anterior que en los de predominio posterior.

Los hallazgos anteriores coinciden con los publicados por Bott y cols. en Inglaterra, quienes encontraron que los tumores de predominio anterior también precisaron más sesiones de biopsia para ser diagnosticados<sup>166</sup>. En su serie, de los 62 casos de predominio anterior analizados, 47 se diagnosticaron en la primera sesión de biopsias y 15 precisaron más de una sesión para el diagnóstico; de los 61 de predominio posterior que analizaron, 57 se diagnosticaron en la primera sesión de biopsias y solamente 4 requirieron más de una sesión para llegar al diagnóstico.

En nuestra serie, el número de cilindros positivos fue de 2,42 en promedio para el grupo total de pacientes, teniendo uno, dos y tres cilindros positivos el 32,3%, 22,8% y 27,6% de los casos respectivamente. Los anteriores hallazgos coinciden con lo publicado por Orozco y cols. quienes analizando una serie de 62.537 biopsias de próstata encontraron que en el 30,3% de los casos un cilindro fue positivo y en el 39,9% dos ó tres cilindros fueron positivos para carcinoma<sup>196</sup>.

En los tumores de localización anterior se obtuvieron en promedio 7,1 cilindros en la sesión de biopsia diagnóstica, valor superior a los 6,7 que se obtuvieron en promedio en los tumores de localización posterior; a pesar de ello, los tumores anteriores tuvieron menos cilindros positivos, 1,9 si se compara con los 2,3 que fueron positivos en los tumores de predominio posterior. Si bien no se alcanzó un valor estadísticamente significativo, probablemente por el número insuficiente de casos, la tendencia es clara en cuanto a la menor rentabilidad de las biopsias en los casos con tumor de predominio anterior.

---

Nuestros resultados coinciden con lo publicado por Bott y cols., quienes encontraron que partiendo de biopsias por sextante, el promedio de cilindros positivos en los tumores de predominio anterior fue de 1,8 mientras que para los de predominio posterior fue de 2,5 cilindros<sup>166</sup>.

Los tumores no limitados a la próstata también presentaron un mayor número de cilindros positivos con respecto a los organoconfinados, siendo en promedio 2,1 y 2,6 los cilindros positivos respectivamente.

En el grupo total de casos de nuestra serie, las biopsias fueron positivas ambos lados solamente en el 37% de los casos. El resultado final de la distribución del tumor en el espécimen de prostatectomía radical demostró compromiso bilateral en el 92,6% de los casos. Dados los hallazgos anteriores, consideramos que las biopsias positivas en un solo lado no son garantía de que la enfermedad esté efectivamente limitada solamente a un lóbulo, por lo que utilizar este argumento para preservar bandeletas en un lado o hacer linfadenectomía unilateral como proponen algunos autores, es arriesgado desde el punto de vista oncológico.

Lo expuesto anteriormente coincide con lo publicado por Noguchi y cols., quienes en un estudio sobre 450 hombres diagnosticados de carcinoma de próstata estadio clínico T1c, encontraron que el promedio de cilindros positivos fue de 2,1. En su serie, el 73% de las biopsias positivas fueron unilaterales<sup>197</sup>.

## **6.8 Resultado de la lectura de las biopsias por el uropatólogo y los anatomopatólogos no especializados.**

Del total de casos incluidos en nuestro estudio, ochenta biopsias diagnósticas fueron realizadas en el Hospital Universitario de Bellvitge, mientras que las restantes 122 fueron hechas en otros centros e inicialmente leídas por anatomopatólogos no especializados en uropatología, aunque sí habituados a la lectura de biopsias prostáticas.

---

De este último grupo se pudieron recuperar para éste estudio 50 biopsias que fueron revisadas por el uropatólogo de nuestro centro.

Al comparar la lectura de estas 50 biopsias entre el anatomopatólogo no especializado y el uropatólogo, es evidente la diferencia de resultados. Solamente hubo coincidencia en el valor de Gleason en el 42% de los casos, que estuvo representado básicamente por el Gleason 6. La lectura del anatomopatólogo no especializado frente a la del uropatólogo presentó infragraduación en el 52% de los casos, hecho que sin duda habría situado a los pacientes durante la valoración preoperatoria en un grupo de riesgo menor del que realmente tenían. Se presentó supragraduación en el 6% de los casos, uno de ellos correspondió a un paciente con Gleason 8 inicialmente, que tras la revisión por el uropatólogo se clasificó como Gleason 7; probablemente a este paciente se le habría negado la posibilidad de la prostatectomía radical de acuerdo a algunos protocolos que no la recomiendan con Gleason mayor de 7 en la biopsia diagnóstica.

El hecho más destacable al revisar la lectura de los anatomopatólogos no especializados, es que el 10% de los casos no habían sido diagnosticados inicialmente de carcinoma de próstata, mientras que la revisión de las laminillas por el uropatólogo puso de manifiesto la presencia de carcinoma en todas ellas.

Murphy y cols. realizaron una segunda valoración en 150 casos con biopsias positivas para carcinoma prostático, en 29 (19,3%) hubo discrepancias en la lectura y en 14 (9,3%) de ellas las discrepancias implicaban un cambio radical en la actitud terapéutica<sup>198</sup>.

El valor promedio de Gleason en las biopsias leídas por los anatomopatólogos no especializados fue 4,0; mientras que dicho promedio en las biopsias leídas por el uropatólogo fue de 6,26. Al comparar lo anterior con el promedio de Gleason del espécimen de prostatectomía radical que fue 6,64, se pone de manifiesto que la migración del valor de Gleason entre las biopsias y el espécimen de prostatectomía radical de acuerdo a la lectura del anatomopatólogo no especializado es de 2,64 puntos, mientras que dicha migración en el caso del uropatólogo es sólo de 0,38 puntos.

---

Lattouf y Saad<sup>199</sup> compararon en 393 casos el valor de Gleason en la biopsia y en la pieza de prostatectomía radical, según fueron ambas muestras valoradas por distintos anatomopatólogos de la comunidad general o por un uropatólogo. En el caso de los anatomopatólogos de la comunidad general se encontró coincidencia en el 29,2%, infragraduación en el 38,4% y supragraduación en el 32,3%; mientras que en el caso del uropatólogo esto representó el 49%, 36% y 15% respectivamente. La migración del grado de Gleason del uropatólogo fue en la mayoría de los casos inferior a un punto, hecho que coincide con nuestros resultados. Lo anterior refuerza la importancia de la valoración tanto de la biopsia como de la pieza de prostatectomía radical por un uropatólogo, y a ser posible por el mismo.

Cabe destacar que tras la revisión de las biopsias por el uropatólogo no se asignó ningún patrón de Gleason 1. Los hallazgos sugestivos de dicho valor generalmente corresponden a una hiperplasia adenomatosa atípica<sup>200</sup>, lesión benigna que simula el adenocarcinoma de próstata. El patrón de Gleason 1 es extremadamente inusual y su diagnóstico basándose en biopsias por punción es sumamente difícil. Tal como escriben Bostwick y cols. la rareza de dicho patrón merece colocar el caso en el archivo de enseñanza<sup>196</sup>.

Dado el escaso volumen de tejido contenido en un cilindro de biopsia prostática, su lectura no es una tarea fácil, incluso entre uropatólogos la coincidencia del grado de Gleason está alrededor del 70% según lo demostraron Allsbrook y cols<sup>201</sup>. Las consecuencias de un falso negativo en la lectura son importantes para el paciente y su médico. Igualmente, la infragraduación o supragraduación en el valor de Gleason pueden tener importante trascendencia en la opción terapéutica ofrecida al paciente.

Siendo conscientes de la dificultad de la lectura de las biopsias, consideramos que está plenamente justificada una segunda opinión por un anatomopatólogo especializado en uropatología. Hecho por el cual actualmente en nuestro centro, se procura que todas las biopsias de los pacientes que van a ser sometidos a tratamiento por carcinoma de próstata organoconfinado, sean revisadas por el uropatólogo.

---

A partir de este punto y para efectos de la discusión, toda la información pertinente a las biopsias hace referencia a la lectura realizada por el uropatólogo, salvo que se especifique lo contrario.

### **6.9 Valor de Gleason en las biopsias y en el espécimen de prostatectomía radical, en el grupo total de casos y subgrupos estudiados.**

En el grupo total de casos de nuestra serie, el 92,3% de las 130 biopsias revisadas por el uropatólogo, tuvieron un valor de Gleason entre 5 y 7. Djavan y cols<sup>98</sup>. en una serie de 415 pacientes, encontraron que el 75% de las biopsias tenían un valor de Gleason entre 5 y 7, porcentaje inferior al hallado en nuestra serie.

Aunque para algunos autores es un tema en discusión, el valor del grado de Gleason de la biopsia es una variable que frecuentemente guarda relación con el estadio tumoral.

Cuando se valoró en nuestra serie la relación entre el valor de Gleason de las biopsias y el estadio tumoral en el espécimen de prostatectomía radical, se encontró que el 68,1% de los tumores organoconfinados tenían valores Gleason entre 4 y 6, situación que sólo representó el 47,5% de los tumores no organoconfinados. Los valores de Gleason entre 7 y 8 en las biopsias representaron el 31,8% de los tumores organoconfinados, en contraste con el 52,5% de los no organoconfinados.

En nuestra serie, la totalidad de los casos Gleason 4 sumatorio en las biopsias fueron organoconfinados en el espécimen de prostatectomía radical. Esta situación se dio en dos terceras partes de los casos Gleason 5 sumatorio y en algo más de la mitad de los Gleason 6. Lo anterior confirma el buen pronóstico respecto al estadio tumoral del espécimen de prostatectomía radical en los casos diagnosticados de Gleason 4 y 5 sumatorio en las biopsias.

En los tumores de predominio anterior el valor de Gleason más frecuentemente observado en las biopsias fue de 6, que representó el 46,7% de los casos, mientras que

en los tumores de predominio posterior el valor más frecuentemente observado fue Gleason 7, que representó el 42,9% de los casos.

El análisis del promedio de Gleason en el espécimen de prostatectomía radical de los 202 casos de nuestra serie fue 6,64. Nueve de cada diez casos tuvieron valor de Gleason comprendido entre 5 y 7.

El valor más frecuente en el espécimen de prostatectomía radical fue el Gleason 7, dicho valor estuvo presente en 117 del total de 202 casos incluidos en nuestro estudio, lo que representa el 57,9%. El patrón Gleason 3+4 se dio en 76 casos y el patrón Gleason 4+3 en 41 casos, lo que representa el 65% y 35% de los casos respectivamente.

Chan y cols.<sup>202</sup> del grupo del Hospital John Hopkins, encontraron que de una serie de 2.390 pacientes a quienes se les practicó una prostatectomía radical, 570 (23,8%) tuvieron un valor de Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical; de estos, 80% correspondieron al patrón 3+4, y 20% al patrón 4+3. Llama la atención la baja representación de casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical al compararlo con los nuestros, y la mayor representación porcentual del patrón 3+4.

Lau y cols.<sup>203</sup> del grupo de la Clínica Mayo, analizaron una serie de 263 pacientes con carcinoma de próstata Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical. El 66% de los casos correspondieron al patrón 3+4 y el 34% al patrón 4+3. Valores que coinciden con los hallados en la serie nuestra.

En el grupo con valor de Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical de nuestro estudio, las biopsias coincidieron en el valor de Gleason en cerca de la mitad de los casos. La infragraduación se dio alrededor del 42% de los casos sin que existiera diferencia estadísticamente significativa entre el patrón 3+4 y el 4+3. La sobregraduación se dio en menos del 4%

Los nueve casos que tuvieron Gleason 8 en la pieza quirúrgica, tenían un valor de PSA comprendido entre 5,0 y 13,9 ng/ml y el estadio tumoral fue organoconfinado solamente en dos de ellos. Se pudieron recuperar las laminillas de biopsia para revisión en cuatro

---

de los nueve casos y tras la revisión se les asignó un valor de Gleason 7 a dos de ellas y Gleason 8 a las dos restantes.

Mian y cols.<sup>204</sup> valoraron 188 casos con Gleason 8 ó más en el espécimen de prostatectomía radical, encontrando compromiso tumoral organoconfinado en el 31% de ellos; en el seguimiento encontraron que los organoconfinados tenían una sobrevida libre de enfermedad a los cinco años estadísticamente mayor que los no organoconfinados (84% y 50% respectivamente), sólo el estadio tumoral y la presencia de margen quirúrgico positivo fueron predictores de recidiva de enfermedad.

De los seis casos de nuestra serie con Gleason 9 en el espécimen de prostatectomía radical, uno había sido diagnosticado como Gleason 6 en la biopsia y cuatro como Gleason 7 de acuerdo a la revisión por el uropatólogo, en el caso restante no se dispuso de las laminillas para ser revisadas. Solamente uno de los seis casos fue organoconfinado en el espécimen de prostatectomía radical.

Al analizar en nuestra serie el valor de Gleason de la prostatectomía radical en relación a la variable organoconfinado ó no organoconfinado, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de Gleason, siendo el promedio de Gleason 6,34 y 6,93 según fue el tumor organoconfinado o no organoconfinado respectivamente. En ambos grupos el valor más frecuentemente encontrado fue el Gleason 7, que representó el 44,4% de los organoconfinados y el 70,9% de los no organoconfinados. La suma de casos con Gleason 5 y 6 representaron el 52,6% de los organoconfinados, pero solamente el 17,5% de los no organoconfinados. Este hecho demuestra la relación existente entre el valor de Gleason y el estadio tumoral.

La comparación del valor de Gleason en los especímenes de prostatectomía radical de acuerdo la localización del tumor no demostró diferencias significativas, pero llama la atención que al comparar el valor de Gleason de la pieza de prostatectomía radical con las biopsias, se observó una menor migración del valor de Gleason en los casos de predominio tumoral posterior, situación que puede ser explicada por la mayor cantidad de tumor presente en las biopsias, lo que facilita la correcta graduación de Gleason. En la serie publicada por Vargas y cols.<sup>165</sup> tampoco encontraron diferencia significativa en el valor de Gleason de acuerdo a la presencia de tumor de localización anterior.

---

La comparación entre el valor de Gleason de la biopsia del grupo total de pacientes y el espécimen de prostatectomía radical leídos por el mismo uropatólogo, demostró coincidencia en el 56,2% de los casos. Se observó infragraduación en las biopsias en el 36,1% de los casos y supragraduación en el 7,7% de los casos. Destaca que el valor que más coincidió fue el Gleason 7, de los cuales el 77,6% de los casos con este valor en la biopsia siguieron siéndolo en el espécimen de prostatectomía radical.

Djavan y cols.<sup>205</sup> comparando el valor de Gleason de las biopsias, con el valor de Gleason del espécimen de prostatectomía radical en 415 casos, encontraron que se dio infragraduación en las biopsias en el 50,1%, sobregraduación en el 12,7% y el 37,2% presentaron coincidencia en el valor Gleason. En su serie, el valor más frecuentemente observado en las biopsias fue Gleason 5.

Otros autores han encontrado coincidencia entre el grado de Gleason de las biopsias y de la pieza de prostatectomía radical entre el 28% y el 74%<sup>206,207,208,209,210,211,212,213,214,215</sup>

Grossfeld y cols.<sup>216</sup>, Catalona y cols.<sup>217</sup> y Zincke y cols.<sup>218</sup> observaron infragraduación de las biopsias en el 24%, 36% y 60% respectivamente.

Si bien las proporciones son variables entre los distintos autores, queda clara la tendencia de las biopsias a la infragraduación del valor de Gleason. Lo que representa un serio inconveniente para las opciones terapéuticas en las que no se dispone de un espécimen quirúrgico para estudio anatomopatológico definitivo, como la braquiterapia y radioterapia externa, en las que no saben lo que están tratando entre un 30% a 60% de los casos

#### **6.10 Presencia de invasión perineural, invasión linfovascular y PIN de alto grado en las biopsias y en el espécimen de prostatectomía radical, en el grupo total de pacientes y subgrupos estudiados.**

En el grupo total de nuestros pacientes, las biopsias revelaron la presencia de invasión perineural en el 18,1% de los casos. Situación que se encontró posteriormente en el

---

espécimen de prostatectomía radical en el 77,7% de los casos. La baja sensibilidad de la biopsia está probablemente relacionada con la escasa cantidad de material susceptible de estudio en los cilindros de biopsia.

Sin haberse observado diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la invasión perineural en la biopsia, entre los casos con tumores organoconfinados y los no organoconfinados, los primeros presentaron una menor incidencia (11,6% contra 24,6%). Cuando se valoró la invasión perineural en el espécimen de prostatectomía radical esta diferencia adquirió significación estadística, encontrándose mayor número de casos con invasión en los no organoconfinados (89,2% contra 66,7%). Este hecho puede estar en relación directa con la mayor cantidad de tejido tumoral presente en los casos no organoconfinados.

Bastacky y cols.<sup>219</sup> y Egan y cols.<sup>220</sup> encontraron que la presencia de invasión perineural en las biopsias era predictiva de invasión extraprostática, extensión a vesículas seminales y de mayor estadio patológico. Ozcan y cols.<sup>221</sup> en una serie de 191 pacientes encontraron que la invasión perineural en el espécimen de prostatectomía radical se asociaba a recidiva tumoral, situación validada por Endrizzi y cols.<sup>222</sup> quienes encontraron que la invasión perineural fue la variable más sensible para predecir recidiva bioquímica.

No se observó ninguna diferencia destacable en la presencia de invasión perineural al comparar las biopsias de los tumores de predominio anterior con los de predominio posterior, si bien al valorar la pieza de prostatectomía radical se encontró mayor presencia de invasión perineural en los casos de tumor de predominio posterior al compararlo con los de predominio anterior (84,6% contra 55,6% respectivamente), hecho que probablemente esté relacionado con un factor anatómico, dado que la mayor densidad de fibras nerviosas se encuentran a nivel posterolateral de la próstata.

La valoración de la invasión perineural en las biopsias del grupo de pacientes con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical, no permitió sacar conclusiones claras dado el pequeño número de biopsias que pudieron ser revisadas por el uropatólogo en este grupo. Sin embargo, en el espécimen de prostatectomía radical se confirmó la presencia de invasión perineural en cerca del 90% de los casos sin

---

observarse diferencia entre el patrón 3+4 ó 4+3. En todo caso, los valores encontrados fueron superiores al promedio del grupo total de pacientes, hecho que concuerda con la mayor extensión extraprostática hallada en este grupo.

Las biopsias de nuestra serie solamente detectaron un caso de invasión linfovascular en el grupo total y este correspondió a un tumor de predominio posterior. En contraposición, la invasión linfovascular se detectó en el 20,3% de los especímenes de prostatectomía radical. De acuerdo a la localización del tumor, se detectó invasión linfovascular en el 11,1% de los tumores de predominio anterior y en el 20,6% de los tumores de predominio posterior, correspondiendo la mayoría de casos a estadios tumorales no organoconfinados.

La invasión linfovascular se dio en el 19,7% de los casos Gleason 3+4 y en el 31,7% de los casos Gleason 4+3 sin encontrar diferencia estadísticamente significativa, pero la tendencia confirma la mayor agresividad de este último grupo.

De acuerdo a lo publicado por Bahnson y cols<sup>223</sup>, la presencia de invasión linfovascular en el espécimen de prostatectomía radical implica cuatro veces más de riesgo de progresión tumoral y muerte por cáncer. Salomao y cols<sup>224</sup> encontraron invasión linfovascular en el 38% de los especímenes de prostatectomía radical, dicha invasión se asoció con extensión tumoral extraprostática en el 62% de los casos; igualmente, encontraron asociación con la afectación ganglionar.

En nuestra serie se encontró PIN de alto grado solamente en el 22% de las biopsias del grupo total de pacientes, este hallazgo se constató en el 94,1% de los especímenes de prostatectomía del grupo total de pacientes. La presencia de PIN de alto grado sólo se relacionó con la presencia de malignidad y no con la localización del tumor o con el estadio tumoral. Mayayo y cols.<sup>225</sup> analizando 1.900 pacientes sometidos biopsia prostática, y demostraron PIN en solamente el 2,7% de los casos, sin especificar cuantos de ellos tenían cáncer.

---

### **6.11 Peso del espécimen de prostatectomía radical en el grupo total de pacientes y subgrupos estudiados.**

El peso promedio de los especímenes de prostatectomía radical hallado en nuestra serie fue de 57,4 gramos, lo que de manera anecdótica representa 11,6 Kg. de próstata en todo el estudio. Los valores máximo y mínimo fueron 20 y 164 gramos respectivamente, siendo la mediana 51,5 gramos. Esta variación en el peso refleja la presencia de hiperplasia prostática propia en la edad de la población estudiada.

Las próstatas de mayor peso dificultaron la prostatectomía radical, pero en ningún caso fue este factor un impedimento para realizarla. Tampoco fue el peso un motivo a tener en cuenta en el momento de ofrecer al paciente la posibilidad de la prostatectomía radical. La posibilidad de poder aplicar la técnica terapéutica sin limitación por el peso prostático es una ventaja que tiene la prostatectomía radical sobre otras alternativas de tratamiento del carcinoma prostático clínicamente localizado.

### **6.12 Número de focos tumorales en el grupo total de pacientes y subgrupos estudiados.**

La tendencia del carcinoma de próstata a ser multifocal queda demostrada al encontrarse en nuestra serie un promedio de 3,45 focos tumorales macroscópicos en los especímenes de prostatectomía radical. Solamente el 10% de los casos fueron unifocales, mientras que el 70% presentaron tres o más focos tumorales. El mayor número de focos visibles macroscópicamente fue de 10 en dos casos. El hecho de que en el 90% de los casos el carcinoma es multifocal debe tenerse en cuenta en la valoración clínica preoperatoria, así como en la información suministrada al paciente.

Mazal y cols<sup>226</sup>. encontraron un promedio de 2,8 focos tumorales por espécimen de prostatectomía radical en casos con diagnóstico clínico T1c, hecho que coincide con nuestros hallazgos.

Analizando 222 piezas de prostatectomía radical con estadio clínico T1c, Noguchi y cols<sup>227</sup>. encontraron que el tumor fue multifocal en el 76% de los casos, sin encontrar

---

diferencias en las características anatomopatológicas de la pieza según fuera el tumor uni o multifocal.

En una serie de 308 casos de prostatectomía radical, Djavan y cols<sup>228</sup>. encontraron que el 66,9% de los casos fueron multifocales (63% dos focos, 37% tres o más focos), en su estudio los tumores unifocales presentaron menos extensión extraprostática y menos recidiva bioquímica que los multifocales.

En nuestra serie no se encontró diferencia estadísticamente significativa en el número de focos tumorales al comparar los casos en los que el tumor fue organoconfinado o no organoconfinado, ni en el número de focos tumorales de acuerdo a la localización, o en los distintos patrones de Gleason 7. La asociación entre el número de focos tumorales y probabilidad de recidiva bioquímica será un dato interesante a valorar en el seguimiento de los casos incluidos en este trabajo.

### **6.13 Diámetro tumoral máximo en el grupo total de pacientes y subgrupos estudiados.**

Numerosos autores han encontrado que el volumen tumoral en el espécimen de prostatectomía radical se asocia con el pronóstico<sup>229,230,231,232,233,234</sup>. Es factible medir el total del volumen tumoral con técnicas de ordenador, pero estas requieren tiempo, dinero y entrenamiento.

La medición macroscópica del diámetro máximo del mayor foco tumoral (diámetro tumoral máximo) presente en el espécimen de prostatectomía radical, requiere solamente una regla, unos segundos de tiempo y precisa un mínimo entrenamiento, además, es una técnica habitualmente utilizada por los anatomopatólogos en otro tipo de tumores. Tal como demostraron Renshaw y cols<sup>235</sup>, la medición macroscópica del diámetro tumoral máximo se correlaciona con la medición del volumen tumoral hecha con un programa de ordenador, mediante el cálculo del área de las imágenes digitales de los tumores. En el estudio encontraron que el 75% de los tumores que tenían un diámetro tumoral máximo inferior a un centímetro tenían un volumen tumoral inferior a

---

0,5 cc, y que el 68% de los tumores que tenían un diámetro tumoral máximo superior a 2 cm tenían un volumen tumoral igual o superior a 2 cc.

De acuerdo a lo publicado por Renshaw y cols.<sup>236</sup> y D'Amico y cols.<sup>237</sup> el diámetro tumoral máximo predice en forma independiente la recidiva de PSA tras la prostatectomía radical. Según sus hallazgos, en una serie de 434 pacientes con un promedio de PSA preoperatorio de 11,1 ng/ml, promedio de Gleason en la pieza de prostatectomía radical de 6,5 y tumor organoconfinado en el 69%, el promedio del diámetro tumoral máximo fue 1,3 cm. Con un seguimiento medio de 22,5 meses, sólo el 15% de los pacientes que tenían tumores con un diámetro tumoral máximo inferior a un centímetro presentaron recidiva de PSA tras la prostatectomía radical, mientras que sí la presentaron el 73% de los pacientes con un diámetro tumoral máximo superior a 2 cm. En el artículo no se especifica la localización del tumor, el valor de Gleason ni el valor de PSA en los distintos casos.

El diámetro tumoral máximo encontrado en nuestra serie fue en promedio de 2,38 cm, valor muy elevado si se compara con la literatura, e implica teóricamente un alto riesgo de recidiva bioquímica para la mayoría de los pacientes. El valor real de esta diferencia es incierto y averiguarlo está fuera del objetivo de este trabajo, pero será sin duda un elemento interesante a tener en cuenta en el seguimiento de los pacientes incluidos en esta serie.

Nuestros hallazgos demuestran la relación existente entre volumen tumoral y diámetro tumoral máximo. Los tumores organoconfinados tuvieron un diámetro tumoral máximo de 1,8 cm en promedio, mientras que en los tumores no organoconfinados este fue de 2,8 cm, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Igualmente, los tumores de predominio anterior también presentaron mayor volumen tumoral. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el diámetro tumoral máximo de los tumores de predominio anterior y los de predominio posterior, siendo estos de 2,2 cm y 2,7 cm respectivamente.

La revisión de la literatura en este aspecto demuestra resultados dispares. Bott y cols.<sup>166</sup> no encontraron diferencia significativa entre el volumen tumoral de los tumores

anteriores o posteriores (1,85 ml y 1,49 ml respectivamente), a diferencia de Vargas y cols.<sup>165</sup> que sí encontraron diferencia estadísticamente significativa entre el volumen tumoral de los tumores con componente anterior o posterior (1,95 ml y 1,34 ml respectivamente).

El crecimiento de los tumores de la zona transicional ocurre principalmente hacia la región anterior de la próstata. Noguchi y cols.<sup>238</sup> compararon 79 casos de prostatectomía radical en pacientes con tumores de zona transicional con 79 casos que solamente tenían tumor en la zona periférica, y encontraron que entre los de la zona transicional, el 63% habían sido diagnosticados en la primera sesión de biopsias, el 61% tenían el PSA igual ó superior a 10 ng/ml, el 36% tenían un volumen tumoral igual ó superior a 6 ml y en el 29% de piezas quirúrgicas encontraron margen quirúrgico positivo en la zona anterior de la próstata. Aún así, durante el seguimiento a 5 años, el 72% de los pacientes con tumor de zona transicional estuvieron libres de recidiva bioquímica, mientras que sólo lo estuvieron el 49,2% de los pacientes con tumor de la zona periférica.

Al valorar el diámetro tumoral máximo en los casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical de nuestra serie, también se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el patrón de Gleason 3+4 y 4+3, observándose un diámetro tumoral máximo de 2,3 cm. y 2,9 cm. en promedio respectivamente. Dicha diferencia confirma el mayor volumen tumoral presente en los casos con patrón de Gleason 4+3.

#### **6.14 Tumor no significativo (Diámetro tumoral máximo inferior a 1,0 cm) en el grupo total de pacientes y subgrupos estudiados.**

Los trabajos publicados por Stamey y cols.<sup>239</sup> y Epstein y cols.<sup>240</sup> han demostrado que los casos de carcinoma prostático con un volumen tumoral inferior a 0,5 ml, especialmente si tienen un valor de Gleason igual o inferior a 6, es poco probable que progresen clínicamente, por lo que han sido denominados tumores no significativos.

---

Utilizando la sencilla técnica de medir el diámetro del mayor foco tumoral macroscópico en el espécimen de prostatectomía radical, Renshaw y cols.<sup>163</sup> encontraron que solamente un 4% de los tumores con volumen tumoral superior a 0,5 cc tenían un diámetro tumoral máximo inferior a un centímetro, lo que confirma la validez de esta técnica para detectar los casos con un volumen tumoral no significativo.

En nuestra serie, del total de 202 casos, 17 (8,5%) presentaron un diámetro tumoral máximo igual o inferior a un centímetro, de estos, cuatro fueron unifocales y los trece restantes tuvieron un promedio de 3,3 focos tumorales. El estadio tumoral fue pT2a en tres casos, pT2b en trece y sorprendentemente el caso restante fue un pT4. Este último correspondió a un paciente con un solo foco tumoral de 0,6 cm de diámetro tumoral máximo, de localización anterior y que comprometía el cuello vesical. En trece casos se pudieron recuperar las laminillas de biopsia para ser valoradas por el uropatólogo. Tras la revisión el promedio de Gleason encontrado fue de 6; tres casos fueron diagnosticados como Gleason 5, nueve casos como Gleason 6 y solamente en un paciente se diagnosticó Gleason de 7. El PSA promedio fue 8,3 ng/ml. La presencia de un caso pT4 de 0,6 cm de diámetro por compromiso del cuello, pone en entredicho la validez de la definición de lo que se ha denominado tumor no significativo, o de la clasificación actual del estadio tumoral basada en el TNM. Sin embargo, el grupo de Scardino.<sup>241</sup> en el análisis de una amplia serie de pacientes con estadio pT4 por compromiso del cuello vesical, llega a la conclusión de que éste único hecho no implica por si solo un peor pronóstico y deben ser valoradas otras variables como el valor de Gleason y la presencia de margen quirúrgico positivo, llegando incluso a proponer una modificación de la clasificación TNM.

Excepto por el único caso pT4, los resultados de nuestra serie coinciden con los hallazgos de Augustin y cols.<sup>242</sup> quienes al analizar 1.254 prostatectomías radicales encuentran tumor no significativo en 73 (5,8%) pacientes. Todos los casos incluidos correspondieron a estadios pT2a y pT2b, siendo el PSA promedio 6,0 ng/ml.

---

### **6.15 Afectación de la cápsula prostática por el tumor en el grupo total de pacientes y subgrupos estudiados.**

El contacto del tumor con la cápsula prostática sin sobrepasarla no afecta el estadio tumoral ni el pronóstico del paciente. En nuestra serie el estudio del espécimen de prostatectomía radical del grupo total de pacientes, se comprobó afectación capsular en el 81,2% de los casos. Al valorar los casos con Gleason 7 en la pieza quirúrgica, esta situación se dio en el 88,2% de los casos con patrón de Gleason 3+4 y en el 95,1% de los casos con patrón de Gleason 4+3, sin que hubiera diferencia estadísticamente significativa. Es lógico pensar que si la evolución en el tiempo lo permite, los casos con mayor afectación de la cápsula tendrán más posibilidades de perforación que aquellos en que no la hay. La afectación capsular se midió independientemente de la extensión extraprostática, por lo que es posible que en algunos casos coincidan ambas circunstancias.

### **6.16 Extensión extraprostática del tumor en el grupo total de pacientes y subgrupos estudiados.**

La extensión extraprostática se observó en 103 casos de los 202 incluidos en nuestro trabajo, lo que representa el 51%. Es posible que en algunos casos pueda comprobarse más de un sitio de extensión extraprostática en el espécimen de prostatectomía radical. En total se observaron 185 episodios de extensión extraprostática, siendo más frecuente la focal que la masiva, 30,2% y 20,8% respectivamente.

La extensión extraprostática en los especímenes de prostatectomía radical por tumor clínicamente localizado presenta un amplio rango según las series, variando desde el 23% hasta el 52% de los casos<sup>136,137,243</sup>. La extensión extraprostática se asocia al volumen tumoral, hecho que fue elevado en nuestra serie. No siempre es fácil valorar la extensión extraprostática, ya que a veces el tumor al crecer fuera de la próstata induce una reacción desmoplástica del tejido adiposo periprostático, que puede interpretarse inicialmente como ausencia de extensión extraprostática del tumor. Tal como lo demostraron Ravery y cols<sup>244</sup>, quienes revisaron siete tumores inicialmente catalogados como organoconfinados que presentaron recidiva bioquímica, la reevaluación de las preparaciones confirmó extensión extraprostática en seis de ellos.

---

La valoración de los episodios de perforación en el grupo total de pacientes incluidos en nuestro trabajo, demostró que la mayoría de perforaciones capsulares se presentaron en la región posterolateral (49,7%), seguida por el ápex (29,7%), la región anterior (12,4%) y el cuello vesical (8,2%).

### **6.17 Presencia de margen quirúrgico positivo en el grupo total de pacientes y subgrupos estudiados.**

En nuestra serie el margen quirúrgico positivo, coincidió generalmente con el sitio de la extensión extraprostática. No obstante, en un mismo individuo se pueden presentar varios episodios de extensión y por lo tanto varios sitios con margen quirúrgico positivo.

Es difícil comparar la información referente a las zonas de margen quirúrgico positivo, ya que las definiciones de margen apical, anterior, posterior, posterolateral, lateral y cuello varían entre los distintos investigadores. Agrupando la información publicada por Watson (Universidad de Miami)<sup>245</sup>, Epstein (Hospital John Hopkins)<sup>246</sup>, Stamey (Universidad de Stanford)<sup>146</sup> y Cheng (Clínica Mayo)<sup>141</sup> para poder comparar las zonas con nuestra serie, la afectación del ápex prostático representa el 59%, 48%, 22% y 31% respectivamente. La zona posterolateral representa el 36%, 28%, 31% y 38% respectivamente. La zona anterior representa el 6%, 3%, 19% y 25% respectivamente. El cuello vesical representa el 0%, 16%, 6% y 7% respectivamente. En general existe poca coincidencia entre nuestros resultados con los anteriormente expuestos, ya que la zona de perforación capsular más frecuente en nuestra serie fue la posterolateral, seguida del ápex, de la zona anterior y del cuello vesical en este orden. Carecemos de una explicación clara para esta diferencia.

Al estudiar en nuestra serie la variable extensión extraprostática en relación a la localización del tumor, se comprobó que dentro del grupo de casos con tumor de

---

predominio anterior, el 36,1% de los episodios de extensión extraprostática afectó la región anterior de la próstata, mientras que en los casos con tumor de predominio posterior esta región se afectó solamente en el 1,9%. Igualmente, la extensión extraprostática a nivel del cuello vesical fue más frecuente en los casos con tumor de predominio anterior, en una proporción de 10 a 1 al compararlo con los casos con tumor de predominio posterior. Como era predecible, en los casos con tumor de predominio posterior se observó una mayor tendencia a presentar extensión extraprostática en la zona posterolateral de la próstata (65,1%) cuando se comparó con los casos con tumor de predominio anterior (11,1%), dado que a este nivel existen factores anatómicos que facilitan la extensión extraprostática del tumor, como la casi inexistencia de cápsula prostática a este nivel y la menor cantidad de tejido prostático no neoplásico que pueda retrasar la exteriorización del tumor. La extensión extraprostática a nivel del ápex se observó en una tercera parte del total de casos de afectación, sin que la localización anterior o posterior del tumor influyera en ello.

En nuestra serie, 96 de los 202 casos analizados presentaron margen quirúrgico positivo, lo que representa el 47,5%. Dicho margen guardó relación con el estadio tumoral, observándose este hecho en un solo caso de los quince pT2a y en trece de los quince pT4. Se observó una diferencia estadísticamente significativa al comparar la presencia de margen quirúrgico positivo entre los casos con tumor organoconfinado y los casos con tumor no organoconfinado, siendo mayor la presencia de margen quirúrgico positivo en estos últimos.

La presencia de margen quirúrgico positivo ha sido publicada por los distintos autores en un amplio rango de valores: 27%, 29%, 32%, 33%, 46% y 57% según Blute y cols.<sup>247</sup>, Cheng y cols.<sup>141</sup>, Bianco y cols.<sup>263</sup>, Stamey y cols.<sup>248</sup>, Jones y cols.<sup>249</sup> y Catalona y cols.<sup>250</sup> respectivamente.

Haggman<sup>251</sup> comparó los resultados cuando se hacía una inclusión parcial ó total de la pieza de prostatectomía radical y encontró una diferencia estadísticamente significativa en la presencia de márgenes positivos, 12% y 59% respectivamente. Dado que en la mayoría de las series no se especifica el tipo de procesamiento del espécimen de prostatectomía radical, es posible que este factor explique en parte los resultados tan dispares.

---

Otro factor a tener en cuenta es la experiencia y habilidad quirúrgica entre los diferentes cirujanos, la cual puede influir en el resultado final del margen quirúrgico positivo, tal como lo demostraron Porter<sup>252</sup> y Potter<sup>253</sup>.

Si bien la preservación de bandeletas no fue considerada dentro de las variables analizadas en nuestra serie, Jones<sup>144</sup> y Catalona<sup>143</sup> no encontraron aumento de margen quirúrgico positivo cuando éstas fueron preservadas.

En la serie publicada por Otori y cols.<sup>142</sup> sorprende el hecho de que encontraran margen quirúrgico positivo en el 24% de las prostatectomías realizadas antes de 1987, y posteriormente tras variar la técnica quirúrgica para mejorar la disección del ápex prostático y variar la forma de abordar las bandeletas laterales, la presencia de margen quirúrgico positivo disminuyó hasta el 8%, sin que hubieran cambiado las características de los pacientes. Ningún otro grupo ha publicado resultados similares.

Al analizar en nuestra serie la presencia de margen quirúrgico positivo según la localización del tumor, se observó mayor incidencia en los casos de predominio tumoral anterior, dándose esta situación en el 55,6% de los casos, mientras que en los tumores de predominio posterior se dio en el 45,6%.

La valoración de los casos con Gleason 7 en nuestra serie, demostró que aquellos con patrón 4+3 presentaron margen quirúrgico positivo en el 56,1% de los casos, mientras que aquellos con patrón 3+4 lo presentaron en el 50,0%. Probablemente no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos debido a una *n* pequeña, pero la tendencia apreciada puede estar en relación con el mayor volumen tumoral observado en el grupo con patrón 4+3.

El estudio de Chan y cols.<sup>202</sup> no encontró diferencia entre los dos patrones de Gleason 7 en lo referente al margen quirúrgico positivo, si bien la incidencia de márgenes positivos en general es casi tres veces inferior a la nuestra.

## 6.18 Aplicación de las Tablas de Partin a nuestra serie.

Existen múltiples nomogramas para la predecir el estadio patológico y la recidiva tumoral partiendo del estadio clínico<sup>254,255,256</sup>, pero los más ampliamente utilizados son los de Partin.

Si se aplicaran las Tablas de Partin publicadas en Urology de 2001 a los valores promedio de nuestra serie: Estadio clínico T1c, mediana de PSA 7,5 ng/ml y Gleason 6 en las biopsias, teóricamente se debería encontrar enfermedad organoconfinada en el 75% de los casos, afectación de vesículas seminales en el 2% y afectación ganglionar en el 0% de los casos.

Sin embargo, los resultados de nuestra serie son bastante diferentes, ya que se observó enfermedad organoconfinada en el 48,9% de los casos, afectación de vesículas seminales en el 7,9% y afectación ganglionar en el 2,5%.

Si se variara el valor promedio de Gleason de las biopsias de nuestra serie y se asignara un valor de 7 (3+4 ó 4+3), los resultados según las Tablas de Partin serían: Enfermedad localizada entre 54% y 43%; afectación de vesículas seminales en el 8% y afectación ganglionar en el 2%.

Evidentemente esta última situación está más acorde con los resultados encontrados por nosotros, por lo que se puede concluir que la aplicación de las Tablas de Partin a nuestra serie implicaría un factor de error importante y para lograr un mejor resultado se debería aumentar el valor promedio de Gleason de las biopsias en un punto. Si bien los Nomogramas de Partin han sido desarrollados y validados en los EEUU<sup>51,257</sup>, no pueden ser aplicados en el nordeste español sin reservas, tal como lo demuestran nuestros resultados. Nuestros resultados contrastan con los de Graefen y cols<sup>258</sup>. quienes validaron las Tablas de Partin en una población de Alemania, llegando a la conclusión de que sí podían ser aplicadas en aquel ámbito. Pueden existir diferentes explicaciones para este hecho, tales como factores raciales, dietéticos, ambientales y genéticos entre otros, que están fuera de los objetivos de este trabajo.

### **6.19 Estadio tumoral en el grupo total de pacientes y subgrupos estudiados.**

En nuestra serie, el estadio tumoral más frecuentemente observado fue el pT2b (41,6%), seguido del pT3a (35,6%) y del pT3b (7,9%). Se dieron 15 casos (7,4%) pT4, todos ellos por afectación del cuello vesical. Igualmente, todos los casos en los que hubo afectación de vesículas seminales correspondieron a tumores de predominio posterior.

La comparación de nuestros resultados con las distintas series de prostatectomía radical por cáncer clínicamente localizado de la literatura, resulta compleja dado la amplia gama de resultados publicados. Por ejemplo, si se toma como referencia el pT3 en el espécimen de prostatectomía radical, su presencia varía desde el 23% publicado por Thies y cols.<sup>259</sup>, hasta el 45% publicado por McNeal y cols.<sup>260</sup>, pasando por el 24% y 43% publicados por Cheng y cols.<sup>261</sup> y Ohori y cols.<sup>262</sup> respectivamente.

Existen casos cuya valoración anatomopatológica es compleja, especialmente aquellos con estadio pT2b ó pT3a en los que la diferenciación entre ambos es a veces difícil para el uropatólogo, ya que en algunos casos la cápsula no está del todo definida. Otra situación son aquellos casos en los que el único compromiso extraprostático es perineural, y que pueden por lo tanto ser interpretados como pT2b ó pT3a según el uropatólogo. Estas dos situaciones son ejemplo del vacío existente en la clasificación del estadio tumoral TNM, que pueden dar pie a interpretaciones erróneas de la literatura.

La valoración del estadio tumoral según la localización del tumor en nuestra serie, puso de manifiesto que los tumores de predominio anterior presentaron estadio pT4 en el 25,9% de los casos, mientras que éste solamente se dio en el 2,2% de los casos de predominio posterior, todos ellos por afectación del cuello.

Dadas las características anatómicas e histológicas de la próstata, es más probable la afectación del cuello vesical en los tumores de cara anterior. Debido al adelgazamiento y a veces casi inexistencia de la cápsula prostática a este nivel, los acinos glandulares están en íntimo contacto con el cuello vesical y cualquier foco microscópico de carcinoma puede pasar directamente del estadio pT2 al pT4. Por otra parte, es

---

importante recordar la presencia de glándulas intraesfinterianas en la porción craneal de la próstata de acuerdo a la nomenclatura de S. Gil Vernet, que previamente habían sido descritas por Jores, Albarran y Motz<sup>99</sup>.

En esta serie no se analizó si durante la prostatectomía radical se conservó ó no el cuello vesical, pero en nuestro centro la técnica utilizada implica generalmente la preservación del mismo. Bianco y cols<sup>263</sup>, en el análisis de 555 prostatectomías radicales encuentra que la preservación del cuello vesical no incrementa el índice de margen quirúrgico positivo a dicho nivel.

De acuerdo a lo publicado por Wieder y Soloway<sup>264</sup>, alrededor del 15% de los márgenes tumorales positivos se deben al compromiso del cuello vesical. Para Blute y cols.<sup>265</sup> y Sadek y cols.<sup>266</sup> la posibilidad de recidiva bioquímica es mayor cuando el margen quirúrgico positivo se da a nivel del cuello vesical que cuando se da a nivel del ápex prostático. Yossepowitch y cols.<sup>267</sup> analizaron la evolución de los casos con compromiso del cuello vesical en una serie de 4.090 prostatectomías radicales y encontraron que los casos pT4 por compromiso exclusivo del cuello tenían mejor pronóstico en cuanto a recidiva bioquímica que aquellos con compromiso de vesículas seminales; y en el estudio multivariable no se asoció a peor pronóstico de recidiva el hecho de tener compromiso del cuello vesical. Por todo ello los autores proponen revisar la clasificación TNM para los casos con afectación única del cuello vesical, idea que compartimos de acuerdo a nuestros resultados. Sofer y Soloway<sup>268</sup> analizaron el número y localización de margen quirúrgico positivo en 210 casos y no encontraron diferencias significativas entre estas variables y la posibilidad de recidiva bioquímica, a diferencia de Vargas y cols.<sup>165</sup> quienes encuentran una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de tumor anterior y extensión tumoral extraprostática.

Dentro del grupo de casos con Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical de nuestra serie, aquellos con patrón 3+4 presentaron estadios tumorales menos avanzados que los que tenían patrón 4+3. En el primer grupo el tumor estuvo organoconfinado en el 42,1% de los casos, mientras que ésto se dio solamente en el 29,3% de los casos Gleason 4+3. Los casos con estadio pT4 dentro del grupo 4+3 porcentualmente fueron el doble que los del grupo 3+4. Contrastando nuestros resultados con los de Chan y cols<sup>202</sup> quienes encontraron tumor organoconfinado en el 35,4% de los casos con patrón

3+4 y en el 32,1% de los casos con patrón 4+3. La serie publicada por Lau y cols<sup>203</sup>, encontraron tumor organoconfinado en el 58% de los casos con patrón 3+4 y en el 45% de los casos con patrón 4+3. Sorprende la diferencia entre estas series y la nuestra, dado que se trata de casos con tumor clínicamente localizado y patrón de Gleason igual en el espécimen de prostatectomía radical, quedando como variable no controlada que pueda explicar la diferencia, la técnica quirúrgica empleada.

De la discusión anterior, destaca que los tumores de predominio anterior y los casos con patrón de Gleason 4+3 en el espécimen de prostatectomía radical, presentan características anatomopatológicas en la pieza quirúrgica que les confiere un peor pronóstico que aquellos con tumor de predominio posterior o patrón de Gleason 3+4.

## **6.20 Estadio ganglionar en el grupo total de pacientes y subgrupos estudiados.**

Tras la introducción del PSA, la incidencia de casos con afectación ganglionar durante la prostatectomía radical ha disminuido dramáticamente, desde el 21-40% de afectación en las décadas de los setenta y ochenta, hasta el 6-9% actualmente<sup>269,270,271,272,273,274</sup>. La disminución global de la incidencia de ganglios positivos es debida a que se están operando casos con PSA y Gleason más bajos que antes. La aplicación de tablas que teóricamente permiten predecir su baja incidencia y el hecho de que las metástasis ganglionares se asocian generalmente a otros elementos de mal pronóstico, ha llevado a que la linfadenectomía sea considerada simplemente como elemento de estadiaje y su valor curativo ha quedado en entredicho. Incluso en algunos casos ésta no se realiza dado la baja la posibilidad de hallar ganglios positivos según algunos nomogramas como las Tablas de Partin. Por ejemplo cuando el estadio clínico es T1c, el valor de Gleason es menor de 7 y el PSA está entre 6 y 10 ng/ml, similar al promedio de nuestra serie, las posibilidades de encontrar ganglios positivos se acerca al 0%. Otros autores proponen que realizar solamente la linfadenectomía en el lado en que las biopsias han sido positivas.

En nuestro centro se hace linfadenectomía bilateral sistemáticamente, ya que es simple y no alarga significativamente el tiempo quirúrgico. Se encontró en nuestra serie

afectación ganglionar solamente en cinco casos del grupo total de pacientes. Dos de ellos correspondieron a tumores organoconfinados y los tres restantes a no organoconfinados. El PSA estuvo comprendido entre 6,3 y 10,8 ng/ml (promedio 7,9 ng/ml).

El análisis de nuestros resultados, demuestra que cuatro de los casos con afectación ganglionar correspondieron a Gleason 7 en el espécimen de prostatectomía radical, correspondiendo tres de ellos al patrón 3+4 y el otro al patrón 4+3. Lau y cols.<sup>203</sup> informaron afectación ganglionar en el 3% de los casos con patrón Gleason 3+4, y en el 13,5% de los casos con patrón Gleason 4+3, pero no especifican el tipo de linfadenectomía realizada.

Weingärtner y cols.<sup>275</sup> en un estudio en cadáveres, sugirió que para que una linfadenectomía pélvica fuera adecuada y suficientemente representativa, debería estar constituida al menos por 20 ganglios.

Wawroschek y cols.<sup>276,277</sup> con estudios de medicina nuclear intentaron determinar infructuosamente la localización de un ganglio centinela en el carcinoma de próstata, pero demostraron que existen múltiples vías de drenaje linfático, incluso ganglios contiguos pueden tener distintas vías aferentes. Además, estos autores encontraron muchos ganglios positivos fuera de la fosa obturatriz.

Más recientemente, Bader y Studer<sup>278</sup>, analizaron 365 pacientes con carcinoma de próstata clínicamente localizado, con PSA promedio de 11,9 ng/ml, en los que practicaron una linfadenectomía ampliada que incluyó el tejido a lo largo de la vena ilíaca externa y el nervio obturador, la fosa obturatriz y la arteria hipogástrica, encontrando afectación ganglionar en el 24% del total de casos. La cadena linfática iliaca interna estuvo globalmente afectada en el 58% de los casos positivos, y fue la única zona afectada en el 19% de los casos positivos.

Según lo anterior, con la linfadenectomía practicada habitualmente en la mayoría de centros, posiblemente se dejan ganglios positivos en más de la mitad de los pacientes, y puede darse un falso negativo ganglionar en dos de cada diez pacientes.

Reforzando lo anterior, Heidnreich y cols.<sup>279</sup> practicando la linfadenectomía ampliada, encontraron afectación ganglionar en el 26,2% de 103 casos de prostatectomía radical, detectando incluso ganglios positivos en el territorio de la íliaca interna y región presacra, en algunos casos en los que no encontraron afectación a nivel de la fosa obturatriz.

Tal como se analizó previamente, en nuestra serie el compromiso tumoral unilateral se observó solamente en el 7,4% de los casos (estadio patológico pT2a). Dado que la linfadenectomía iliobturatriz es un procedimiento sencillo, con pocas complicaciones y que requiere poco tiempo extra, consideramos que se debe hacer en forma bilateral en todos los casos de prostatectomía radical, independientemente del lado positivo de la biopsias.

## **7. CONCLUSIONES**

- 1. Existen diferencias importantes en la lectura de las biopsias de próstata entre un anatomopatólogo no especializado y un uropatólogo, por lo que la participación de este último es fundamental.**
- 2. La aplicación de las Tablas de Partin a los promedios de nuestra serie infravaloró los hallazgos finales de la pieza de prostatectomía radical.**
- 3. Los adenocarcinomas de próstata con estadio clínico T1c fueron multifocales en nueve de cada diez casos.**
- 4. La multifocalidad fue un hecho independiente del estadio tumoral.**
- 5. La obtención de seis cilindros por sesión de biopsia prostática fue altamente sensible para el diagnóstico de carcinoma, pero poco sensible para la detección de elementos de valor pronóstico como invasión perineural e invasión linfovascular, cuando se comparó con el espécimen de prostatectomía radical.**
- 6. La comparación del valor de Gleason entre las biopsias prostáticas y el espécimen de prostatectomía radical, presentó coincidencia en el 56,2% de los casos, infragraduación en el 36,1% y sobregraduación en el 7,7%, al ser valoradas por un mismo uropatólogo. El valor con mayor coincidencia fue el Gleason 7.**

- 7. Los casos de tumor no significativo, es decir, con un diámetro tumoral máximo inferior a un centímetro, representaron el 8,5%% del total de casos con estadio clínico T1c. El volumen tumoral bajo no fue garantía de enfermedad organoconfinada.**
  
- 8. Los casos con tumores de predominio anterior representaron el 13,4% del total y fueron más difíciles de diagnosticar al precisar un mayor número de sesiones de biopsia.**
  
- 9. Los casos con tumores de localización anterior presentaron un PSA y un diámetro tumoral máximo significativamente mayor que aquellos de predominio posterior, hechos que los sitúan en mayor riesgo de recidiva tumoral tras la prostatectomía radical.**
  
- 10. Más de la mitad de los casos con tumor de predominio anterior presentaron margen quirúrgico positivo, hecho que se da en menos de la mitad de los casos de predominio posterior.**
  
- 11. Los tumores de predominio anterior afectan el cuello vesical diez veces más que los de predominio posterior.**
  
- 12. El valor de Gleason 7 fue el más frecuente en el espécimen de prostatectomía radical de los carcinomas de próstata con estadio clínico T1c, siendo el patrón 3+4 el más representativo.**

- 13. Los casos con patrón 4+3 presentaron un PSA y un diámetro tumoral máximo significativamente mayor que aquellos con patrón 3+4, hechos que los sitúan en mayor riesgo de recidiva tumoral tras la prostatectomía radical.**
  
- 14. Los tumores organoconfinados presentaron valores de Gleason más bajos que aquellos no organoconfinados.**

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

- 
- <sup>1</sup> Asimov I. Cronología de los descubrimientos. Ed. Ariel Ciencia. Barcelona, 1990. p. 119-544.
  - <sup>2</sup> Shackley D. Review: A century of prostatic surgery. *BJU Int* 1999; **83**:776-782.
  - <sup>3</sup> Boortin DJ. Los descubridores. Ed. Crítica. Barcelona, 1986. p. 332-374.
  - <sup>4</sup> Giménez F. Hitos, mitos y ritos de la Urología. Ed. Europubli, Madrid, 2002. p. 24-88.
  - <sup>5</sup> Walsh PC. Guide to surviving prostate cancer. Ed. Warner Books. New York, 2001. p. 2-56
  - <sup>6</sup> Gribbin J. *Science: A history*. Ed Penguin Books. Londres, 2003. p. 15-148.
  - <sup>7</sup> Lytton B. Prostate cancer: A brief history and the discovery of hormonal ablation treatment. *J Urol* 2001; **165**:1859-1862.
  - <sup>8</sup> Young HH: The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1905; **16**:315 – 321.
  - <sup>9</sup> Gutman AB, Gutman EB: An acid phosphatase occurring in serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland. *J Clin Invest* 1938; **17**:473 – 478.
  - <sup>10</sup> Huggins C, Hodges CV: The effect of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; **1**:293–297.
  - <sup>11</sup> Huggins C, Stevens RE, Hodges CV: Studies on prostatic cancer II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surgery* 1941; **43**:209-216.
  - <sup>12</sup> Millin T. Retropubic prostatectomy. *Lancet* 1945; **2**:695-699.
  - <sup>13</sup> Memmelaar J: Total prostatovesiculectomy: Retropubic approach. *J Urol* 1949; **62**:340-348.
  - <sup>14</sup> Arheim FK: Carcinoma of the prostate: A study of the postmortem findings in one hundred seventy six cases. *J Urol*. 1944; **60**:599-603.
  - <sup>15</sup> Lowsley OW, Kirwin TJ: *Clinical Urology*. Baltimore: Williams & Wilkins Co., 2<sup>nd</sup> ed., 1944.
  - <sup>16</sup> GilVernet JM: Prostate cancer: Anatomical and surgical considerations. *Br J Urol* 1996; **78**:161-168.

- 
- <sup>17</sup> Jewett HJ, Bridge RW, Gray GJ Jr, Shelly WM: The palpable nodule of prostate cancer: Results 15 years after radical excision. *JAMA* 1968; **203**:403-408.
- <sup>18</sup> Barnes RW. Survival with conservative therapy. *JAMA* 1969; **210**:331-332.
- <sup>19</sup> Schally AV, Kastin AJ, Coy DH. LH releasing hormone and its analogues. Recent basic and clinical investigations. *J Fertil* 1976; **1**:1-5.
- <sup>20</sup> Ablin RJ, Soane WA, Bronson, P, Witebsky E: Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Reprod Fertil* 1970; **22**:573-574.
- <sup>21</sup> Ablin RJ, Bronson P, Soane WA, Witebsky E: Tissue and species specific antigens of normal human prostatic tissue. *J Immunol* 1970; **104**:1329-1339.
- <sup>22</sup> Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM: Purification of a humans specific prostate antigen. *Invest Urol*; 1979; **17**:159-163.
- <sup>23</sup> Hara M, Inorre T, Fukuyama T: Some physico-chemical characteristics of gamma-seminoprotein, an antigenic component specific for human seminal plasma. *Jap J Legal Med* 1971; **25**:322-324.
- <sup>24</sup> Li TS, Beling CG: Isolation and characterization of two specific antigens of human seminal plasma. *Fertil Steril* 1973; **24**:134-144.
- <sup>25</sup> Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM: A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res* 1980; **40**:2428-2432.
- <sup>26</sup> Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freima FS, Redwine E. Prostatic specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Eng J Med*. 1987; **317**: 909-913.
- <sup>27</sup> Gleason DF, Mellinger GT, and The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging. *J Urol* 1974; **111**: 58-64.
- <sup>28</sup> Reiner WJ, Wash PC: An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. *J Urol* 1979; **121**:198-200.
- <sup>29</sup> Walsh PC, Donker PJ: Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982; **128**:492-497.
- <sup>30</sup> Wash PC, Lepor H, Eggleston JC: Radical prostatectomy with preservation of sexual function: Anatomical and pathological considerations. *Prostate* 1983; **4**:473-475.
- <sup>31</sup> McNeal JE: The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 1981; **2**: 35-49.

- 
- <sup>32</sup> McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA: Zonal distribution of prostatic carcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Sur Pathol* 1988; **12**: 897-906.
- <sup>33</sup> McNeal JE. The prostate and prostatic uretra: a morphological sintesis. *J Urol* 1972; **107**:1008-1012.
- <sup>34</sup> Oesterling JE, Brendler CB, Epstein JI, Kimball AW Jr, Walsh PC: Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphatase and preoperative Gleason grade with final pathological stage in 275 patients with localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1987; **138**: 92-99.
- <sup>35</sup> Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA: Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *J Urol* 1989; **142**: 66-70.
- <sup>36</sup> Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; **142**:71-75.
- <sup>37</sup> Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW: Detection of organ-confined cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* 1993; **270**:948-954.
- <sup>38</sup> Partin AW, Yoo J, Carter B, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, Walsh PC: 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.
- <sup>39</sup> Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD: Combination of Prostate specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA* 1997; **277**: 1445-1451.
- <sup>40</sup> Morote J, Raventos CX, Lorente JA, et al. Comparison of percent free prostate specific antigen and prostate specific antigen density as methods to enhance prostate specific antigen specificity in early prostate cancer detection in men with normal rectal examination and prostate specific antigen between 4.1 and 10 ng./ml. *J Urol*. 1997; 158:502-504.
- <sup>41</sup> Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgessen F, et al. A rondomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002; **347**:781-789.
- <sup>42</sup> Jemal A, Thomas A, Murria T, Thun M. Cancer Statistics, 2002. *J. Clin* 2002; **52**:181-182.
- <sup>43</sup> Nelson W, de Marzo A, Isaacs W. Prostate cancer – Review. *N Engl J Med* 2003; **349**:366-381.
- <sup>44</sup> Stanford JL et al. Prostate cancer trends 1973-1995, SEER Program, National Cancer Institute. NIH Pub. No. 99-4543. 1999; Bethesda 1999

- 
- <sup>45</sup> Citado en: Boyle P, Severi G, Giles G: The epidemiology of prostate cancer. *Urol Clinics N Am* 2003; **30**:209-218.
- <sup>46</sup> Bray F, Ferlay RS, Parkin DM: Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002; **38**:99-166.
- <sup>47</sup> Boyle P. Prostate cancer 2000: Evolution of an epidemic of unknown origin. En: *Prostate cancer 2000*, Denis L. Ed. Springer –Verlag, Heidelberg 1994; p. 5-11.
- <sup>48</sup> Facts and figures of cancer in the European Community. Estève J. ed. IARC, Lyon 1993.
- <sup>49</sup> Herranz F, Arias F, Arrizabalga M, y cols. El cáncer de próstata en la comunidad de Madrid en el año 2000. *Actas Urol Esp.* 2003; **27**:323-334.
- <sup>50</sup> Stanford JL et al. Epidemiology of prostate cancer. En *Prostate Cancer*; 2<sup>nd</sup> International Consultation on Prostate Cancer – Paris 1999. p. 23-55
- <sup>51</sup> Reiter R, deKernion J. Epidemiology, etiology, and prevention of prostate cancer. En: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell's Urology*, 8<sup>TH</sup> edition. Philadelphia : Ed. Saunders; 2002. p. 3003-3024.
- <sup>52</sup> Post PN, y cols. Trends in incidence and mortality rate for prostate cancer before and after prostate-specific antigen introduction. A registry-based study in southeastern Netherlands, 1971-1995. *Eur J Cancer* 1998; **34**:705-709.
- <sup>53</sup> Sandblom G y cols. Prostate carcinoma trends in three counties in Sweden 1987-1996: Results from a population-based national cancer register. South-East Region Prostate Cancer Group. *Cancer* 2000; **88**:1445-1452.
- <sup>54</sup> Goldemberg SL, Thompson IM. Prostate cancer. Vancouver: Intelligent patient guide, Ltd., 2001.
- <sup>55</sup> Wingo PA et al. Patterns of inpatients surgeries for the top four cancers in the United States, National Hospital Discharge Survey, 1988-95. *Cancer causes control* 2000; **11**:497-512.
- <sup>56</sup> Oliver SE, Gunnell D, Donovan JL. Comparison in prostate cancer mortality in England and Wales and the USA. *Lancet* 2000; **355**:1788-1789.
- <sup>57</sup> Schulman CC, Anderson JB, Bangma CH, et al. Prevention and screening. *Eur Urol* 2002; **1(Supl I)**:3-9.
- <sup>58</sup> Catalona WJ, Antenor JA, Roehl KA. Screening for prostate cancer in high risk population. *J Urol* 2002; **168**:1980-1984.

- 
- <sup>59</sup> Bartsch G, Horninger W, Klocker H, et al. Prostate cancer mortality after introduction of PSA mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria (1). *Urology* 2001; **58**:417-424
- <sup>60</sup> Schröder FH, Wildhagen MF. Screening for prostate cancer: evidence and perspectives. *BJU Int* 2001; **88**:811-817.
- <sup>61</sup> Labrie F, Candas B, Dupont A, et al. Screening decreases prostate cancer death. First analysis of the 1988 Quebec prospective randomised controlled trial. *Prostate* 1999; **38**:83-91.
- <sup>62</sup> Alexander FE. Screening decreases prostate cancer death. First analysis of the 1988 Quebec prospective randomised controlled trial. *Prostate* 1999; **40**:135-136.
- <sup>63</sup> Boer R, Schröder FH. Quebec randomised controlled trial on prostate cancer screening shows no evidence for mortality reduction (Letter). *Prostate* 1999; **40**:130-134.
- <sup>64</sup> Paez A, Luján M, Llanes L, et al. PSA-use in a Spanish industrial area. *Eur Urol* 2002; **41**:162-166.
- <sup>65</sup> Martín E, Luján M, Sánchez E, et al. Final results of a screening campaign for prostate cancer. *Eur Urol* 1999; **35**:26-31.
- <sup>66</sup> American Urological Society. Executive Committee Report. Baltimore: American Urological Association, 1992.
- <sup>67</sup> Smith RA, von Eschenbach AC, Wendwe A, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: updated of early detection guidelines for prostate, colorectal and endometrial cancers. *CA Cancer J Clin* 2001; **51**:38-75.
- <sup>68</sup> American Medical Association. AMA Report 9 of the council on scientific affairs. Screening and early detection of prostate cancer. 2000. p. 1-22.
- <sup>69</sup> American College of Physicians. Clinical guidelines: Part III. Screening for prostate cancer. *Ann Intern Med* 1997; **126**:480-484.
- <sup>70</sup> Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European Union. *Eur J Cancer* 2000; **36**:1473-1478.
- <sup>71</sup> Babaian RJ, Fritsche HA, Evans RB. PSA and gland volume: correlation and clinical applications. *J Clin Lab Anal* 1990; **4**:135-137.
- <sup>72</sup> Veneciano S, Pavlica P, Querze R, et al. Correlation between PSA and prostate volume, evaluated by transrectal ultrasonography: usefulness in diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 1990; **18**:112-116.

- 
- <sup>73</sup> Kalish J, Cooner WH, Graham SD. Serum PSA adjusted for volume of transition zone is more accurate than PSA adjusted for total gland volume in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1994; **43**:601-606.
- <sup>74</sup> Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum PSA in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *J Am Med Assoc* 1993; **279**:860-864.
- <sup>75</sup> Lilja H, Christensson A, Dahlen U, et al. PSA in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clon Chem* 1991; **37**:1618-1625.
- <sup>76</sup> Stenman U-H, Leinonen J, Alfthan H, et al. A complex between PSA and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of PSA in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity of cancer. *Cancer Res* 1991; **51**:222-226.
- <sup>77</sup> Morote J, Encabo G, Lopez MA, De Torres IM. The free-to-total serum prostatic specific antigen ratio as a predictor of the pathological features of prostate cancer. *BJU Int.* 1999; **83**:1003-1006.
- <sup>78</sup> Morote J, Encabo G, de Torres IM. Use of percent free prostate-specific antigen as a predictor of the pathological features of clinically localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2000; **38**:225-229.
- <sup>79</sup> Morote J, Trilla E, Esquena S, Serrallach F, et al. The percentage of free prostatic-specific antigen is also useful in men with normal digital rectal examination and serum prostatic-specific antigen between 10.1 and 20 ng/ml. *Eur Urol.* 2002; **42**:333-337.
- <sup>80</sup> Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of PSA levels in men with and without prostate disease. *J Am Med Assoc* 1992; **267**:2215-2220.
- <sup>81</sup> Schmid H-P, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial PSA in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993; **71**:2031-2040.
- <sup>82</sup> Epstein JL, Walsh PC, Sauvegeot J, et al. Use of repeat sextant and transition zone biopsies for assessing extent of prostate cancer. *J Urol* 1987; **158**:1886-1890.
- <sup>83</sup> Norberg M, Egevad L, Holmberg L, et al. The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. *Urology* 1997; **50**:562-566.
- <sup>84</sup> Stricker HJ, Ruddock LJ, Wan J, et al. Detection of nonpalpable prostate cancer. A mathematical and laboratory model. *Br J Urol.* 1993; **71**:43-49.
- <sup>85</sup> Levine MA, Ittman M, Melamed J, et al. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998; **159**:471-476.

- 
- <sup>86</sup> Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997; **157**:199-202.
- <sup>87</sup> Beurton D, Barthelemy Y, Fontaine E. Twelve systematic prostate biopsies are superior to sextant biopsies for diagnosing carcinoma: a randomised study. *Br J Urol* 1997; **80**:239-244.
- <sup>88</sup> Horninger W, Reissilg A, Fink K, et al. Results of a prospective randomised study comparing the prostate cancer detection rates in PSA screening volunteers undergoing 10 vs 14 transrectal ultrasound guided biopsies. *J Urol* 1998; **159**:180 (Abstract 690).
- <sup>89</sup> Nava L, Montorsi F, Consonni P, et al. Results of a prospective randomised study comparing 6, 12 and 18 transrectal, ultrasound guided, sextant biopsies in patients with elevated PSA, normal DRE and normal prostatic ultrasound. *J Urol* 1997; **157**:59 (Abstract 226).
- <sup>90</sup> Bazinet M, Karakiewicz PI, Aprikian AG, et al. Value of systematic TZ biopsies in the early detection of prostate cancer. *J Urol* 1996; **155**:605-606.
- <sup>91</sup> Terris MK, Pham TQ, Issa IM, et al. Routine TZ and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided biopsies are not indicated. *J Urol* 1997; **157**:204-206.
- <sup>92</sup> Morote J, Lopez M, Encabo G, de Torres IM, et al. Value of routine TZ biopsies in patients undergoing ultrasound-guided sextant biopsies for the first time. *Eur Urol* 1999; **35**:294-297.
- <sup>93</sup> Epstein JL, Walsh PC, Sauvageot J, et al. Use of repeat sextant and transition zone biopsies for assessing extent of prostate cancer. *J Urol* 1997; **158**:1886-1890.
- <sup>94</sup> Rietbergen JB, Boeken AE, Hoedernaeler RF, et al. Repeat screening for prostate cancer after 1-year follow up in 984 biopsed men: Clinical and pathological features of detected cancer. *J Urol* 1998; **160**:2121-2125.
- <sup>95</sup> Billebaud T, Villers A, Astier L, et al. Advantage of systematic random ultrasound-guided biopsies. *Eur Urol* 1992; **21**:6-14.
- <sup>96</sup> Vashi AR, Wojno KJ, Gillespie B, et al. A model for the number of cores per prostate biopsy based on patient age and prostate gland volume. *J Urol* 1998; **159**:920-924.
- <sup>97</sup> Djavan B, Zlotta AR, Remzi NI, et al. Total and transition zone prostate volume and age: How do they affect the utility of PSA based diagnostic parameters for early prostate cancer detection? *Urology* 1999; **54**:846-842.

- 
- <sup>98</sup> Djavan B, Ravery V, Zlotta A, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: When should we stop? *J Urol* 2001; **166**:1679-1683.
- <sup>99</sup> Gil Vernet S. Patología urogenital. Enfermedades de la próstata. Tomo II. Ed. Paz Montalvo. Madrid 1953. p. 3-72.
- <sup>100</sup> Bostwick DG, Qian J. Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate. Relationship with carcinoma in 217 whole-mount radical prostatectomies. *Am J Surg Pathol* 1995; **19**:506-518.
- <sup>101</sup> Epstein JI, Walsh PC, Sauvageot J, et al. Prediction of progression following radical prostatectomy: A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 1996; **20**:286-291.
- <sup>102</sup> Palisaan RJ, Graefen M, Karakiewicz PI, Hammerer PG, et al. Assessment of clinical and pathological characteristics predisposing to disease recurrence following radical prostatectomy in men with pathologically organ-confined prostate cancer. *Eur Urol* 2002; **41**:155-161.
- <sup>103</sup> Han M, Partin AW, Pound CR, et al. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy: The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin N Am* 2001; **28**:555-565.
- <sup>104</sup> Christensen WN, Partin AW, Walsh PC, et al. Pathologic findings in clinical stage A2 prostate cancer: Relation of tumor volume, grade, and location to pathologic stage. *Cancer* 1990; **65**:1021-1027.
- <sup>105</sup> Tefilli MV, Gheiler EL, Tiguert R, et al. Should Gleason score 7 cancer be considered a unique grade category? *Urology* 1999; **53**:372-376.
- <sup>106</sup> Oefelein MG, Smith ND, Grayhack JT, et al. Long-term results of radical retropubic prostatectomy in men with high grade carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997; **158**:1460-1466.
- <sup>107</sup> Sakr W. Gleason score 7 prostate cancer: A heterogeneous entity? Correlation with pathologic parameters and disease-free survival. *Urology* 2000; **56**:730-734.
- <sup>108</sup> Noldus J, Palisaar J, Huland H. Treatment of prostate cancer: The clinical use of radical prostatectomy. *Eur Urol* 2003; **1**:16-22.
- <sup>109</sup> Truan C, Gutierrez A, Beardo P, et al. El cáncer de próstata Gleason 7: Una entidad heterogénea? *Actas Urol Esp* 2003; **27**:24 (Abstract C-19).
- <sup>110</sup> Ohori M, Goad JR, Wheeler RM, et al. Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer? *J Urol* 1994; **152**:1843-1848.

- 
- <sup>111</sup> Perrotti M, Rabbani F, Russo P, et al. Early prostate cancer detection and potential for surgical cure in men with poorly differentiated tumors. *Urology* 1998; **52**:106-111.
- <sup>112</sup> Bostwick DG. Progression of prostatic intraepithelial neoplasia to early invasive carcinoma. *Eur Urol* 1996; **30**:145-152.
- <sup>113</sup> Cheng L, Shan A, Cheville JC, et al. Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate: a premalignant lesion? *Cancer Res* 1998; **58**:389-391.
- <sup>114</sup> Steiner MS. High grade prostatic intraepithelial neoplasia is a disease. *Curr Urol Rep* 2001; **2**:196-198.
- <sup>115</sup> Harvei S, Skjorten FJ, Robsahm TE, et al. Is prostatic intraepithelial neoplasia in the transition/central zone a true precursor of cancer? A long term retrospective study in Norway. *Br J Cancer* 1998; **78**:46-49.
- <sup>116</sup> Ramos CG, Carvahal GF, Mager DE, et al. The effect of high grade prostatic intraepithelial neoplasia on serum total and percentage of free PSA levels. *J Urol* 1999; **162**:1587-1590.
- <sup>117</sup> Alcaraz A, Barranco MA, Corral JM, et al. High-grade prostate intraepithelial neoplasia shares cytogenetic alterations with invasive prostate cancer. *Prostate*. 2001; **47**:29-35.
- <sup>118</sup> Krishnamurthi V, Klein EA, Levin HS. Probability of prostate cancer detection following diagnosis of PIN. *J Urol* 1997; **157**:366-368.
- <sup>119</sup> Raviv G, Kiss R, Vanegas JP, et al. PIN: influence of clinical and pathological data on the detection of prostate cancer. *J Urol* 1996; **156**:1050-1054.
- <sup>120</sup> Balaji KC, Rabbani F, Tsai H, et al. Effect of neoadjuvant hormonal therapy on PIN and its prognostic significance. *J Urol* 1999; **162**:753-757.
- <sup>121</sup> Yang XJ, Lecksell K, Potter SR, et al. Does long-term finasteride therapy affect the histologic features of benign prostatic tissue and prostate cancer on needle biopsy? PLESS Study Group. Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study. *Urology* 1999; **53**:696-700.
- <sup>122</sup> Montironi R, Mazzuccheli R, Algaba F, et al. Morphological identification of the patterns of prostatic intraepithelial neoplasia and their importance. *J Clin Pathol* 2000; **53**:655-665.
- <sup>123</sup> Rubin MA, Gertein A, Reid K, et al. 10q23.3 loss of heterozygosity is higher in lymph node-positive (pT2-3,N+) versus lymph node-negative (pT2-3,N0) prostate cancer. *Hum Pathol* 2000; **31**:504-508.

- 
- <sup>124</sup> Egan AJ, Bostwick DG. Prediction of extraprostatic extension of prostate cancer based on needle biopsy findings: perineural invasion lacks significance on multivariate analysis. *Am J Surg Pathol* 1997; **21**:1496-1500.
- <sup>125</sup> Bastacky SI, Walsh PC, Epstein JI. Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1993; **17**:336-341.
- <sup>126</sup> de la Taille A, Katz A, Bagiella E, et al. Perineural invasion on prostate needle biopsy: an independent predictor of final pathological state. *Urology* 1999; **54**:1039-1043.
- <sup>127</sup> Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, et al. Perineural invasion is not predictive of biochemical outcome following prostate brachytherapy. *Cancer J* 2001; **7**:404-412.
- <sup>128</sup> O'Malley KJ, Pound CR, Walsh PC, et al. Influence of biopsy perineural invasion on long-term biochemical disease-free survival after radical prostatectomy. *Urology* 2002; **59**:85-90.
- <sup>129</sup> Ozcan F. Correlation of perineural invasion on radical prostatectomy specimens with other pathologic prognostic factors and PSA failure. *Eur Urol* 2001; **40**:308-312.
- <sup>130</sup> Endrizzi J, Seay T. The relationship between early biochemical failure and perineural invasion in pathological T2 prostate cancer. *BJU Int* 2000; **85**:696-698.
- <sup>131</sup> Epstein JI. Pathologic assessment of the surgical specimen. *Urol Clin N Am* 2001; **28**:567-594.
- <sup>132</sup> McNeal JE, Yemoto CEM. Significance of demonstrable vascular space invasion for the progression of prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1996; **20**:1351-1356.
- <sup>133</sup> Bahnsen RR, Dresner SM, Gooding W, et al. Incidence and prognostic significance of lymphatic and vascular invasion in radical prostatectomy specimens. *Prostate* 1989; **15**:149-155.
- <sup>134</sup> Van Den Ouden D, Hop WCK, Kranze K, et al. Tumor control according to pathological variables in patients treated by radical prostatectomy for clinical localized carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1997; **72**:489-495.
- <sup>135</sup> Ayala AG, Ro JY, 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**:21-28.
- <sup>136</sup> Sackr WA, Wheeler TM, Blute M, et al. Staging and reporting of prostate cancer-sampling of the radical prostatectomy specimen. *Cancer* 1996; **78**:366-368.

- 
- <sup>137</sup> Wheeler TM, Dilliogluligil Ö, Kattan MW, et al. Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. *Hum Pathol* 1998; **29**:856-861.
- <sup>138</sup> Schellhammer PF. Radical prostatectomy. Patterns of local failure and survival in 67 patients. *Urology* 1988; **31**:191-197.
- <sup>139</sup> Stein A, deKernion JB, Smith RB, et al. PSA levels after radical prostatectomy in patients with organ confined and locally extensive prostate cancer. *J Urol* 1992; **147**:942-946.
- <sup>140</sup> Paulson DF, Mowl JW, Walther PJ. Radical prostatectomy for clinical stage T1-2N0M0 prostatic adenocarcinoma: long-term results. *J Urol* 1999; **144**:1180-1184.
- <sup>141</sup> Cheng L, Darson MF, Bergstralh EJ, et al. Correlation of margin status and extraprostatic extension with progression of prostate carcinoma. *Cancer* 1999; **86**:1775-1782.
- <sup>142</sup> Ohori M, Wheeler TM, Kattan MW, et al. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1995; **154**:1818-1824.
- <sup>143</sup> Catalona WJ, Dresner SM. Nerve-sparing radical prostatectomy: Extraprostatic tumor extension and preservation of erectile function. *J Urol* 1985; **134**:1149-1151.
- <sup>144</sup> Jones EC. Resection margin status in radical retropubic prostatectomy specimens: relationship to type of operation, tumor size, tumor grade and local tumor extension. *J Urol* 1990; **144**:89-93.
- <sup>145</sup> Rosen MA, Goldstone L, Lapin S, et al. Frequency and location of extracapsular extension and positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1992; **148**:331-337.
- <sup>146</sup> Stamey TA, Villers AA, McNeal JE, et al. Positive surgical margins at radical prostatectomy: importance of the apical dissection. *J Urol* 1990; **143**:1166-1172.
- <sup>147</sup> Ackerman DA, Barry JM, Wicklund RA, et al. Analysis of risk factors associated with prostate cancer extension to the surgical margin and pelvic node metastasis at radical prostatectomy. *J Urol* 1993; **150**:1845-1852.
- <sup>148</sup> Epstein JI. Evaluation of radical prostatectomy capsular margins of resection: The significance of margins designated as negative, closely approaching, and positive. *Am J Surg Pathol* 1990; **14**:626-632.
- <sup>149</sup> Hammerer P, Huland H, Sparenberg A. Digital rectal examination, imaging, and systematic-sexant biopsy in identifying operable lymph node-negative prostatic carcinoma. *Eur Urol* 1992; **22**:281-287.

- 
- <sup>150</sup> Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Detection of clinically significant prostate cancer by transrectal ultrasound-guided systematic biopsies. *J Urol* 1992; **148**:829-832.
- <sup>151</sup> Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, et al. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993; **71**:933-938.
- <sup>152</sup> Haggman M, Nybacka O, Nordin B, et al. Standardized in vitro mapping with multiple core biopsies of total prostatectomy specimens: localization and prediction of tumour volume and grade. *Br J Urol* 1994;**74**:617-625.
- <sup>153</sup> Cupp MR, Bostwick DG, Myers RP, et al. The volume of prostate cancer in the biopsy specimen cannot reliably predict the quantity of cancer in the radical prostatectomy specimen on an individual basis. *J Urol* 1995; **153**:1543-1548.
- <sup>154</sup> Humphrey PA, Baty J, Keetch D. Relationship between serum prostate specific antigen, needle biopsy findings, and histopathologic features of prostate carcinoma in radical prostatectomy tissues. *Cancer* 1995; **75**:1842-1849.
- <sup>155</sup> Weldon VE, Travel FR, Neuwirth H, et al. Failure of focal prostate cancer on biopsy to predict focal prostate cancer: the importance of prevalence. *J Urol* 1995; **154**:1074-1077.
- <sup>156</sup> Bruce RG, Rankin WR, Cibull MR, et al. Single focus of adenocarcinoma in the prostate biopsy specimen is not predictive of the pathologic stage of disease. *Urology* 1996; **48**:75-79.
- <sup>157</sup> Ravery V, Schmid HP, Toubanc M, et al. Is the percentage of cancer in biopsy cores predictive of extracapsular disease in T1–T2 prostate carcinoma? *Cancer* 1996; **78**:1079-1084.
- <sup>158</sup> Walsh PC. Surgery and the reduction of mortality from prostate cancer. *N Engl J Med* 2002; **347**:839-841.
- <sup>159</sup> Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, et al. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993; **71**:933-938.
- <sup>160</sup> Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, et al. Preoperative serum prostate specific antigen does not reflect biochemical failure rates after radical prostatectomy in men with large volume cancers. *J Urol* 2000; **164**:1596-1600.
- <sup>161</sup> Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CH, et al. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA* 1999; **281**:1395-1400.
- <sup>162</sup> Carvalhal GF, Humphrey PA, Thorson P, et al. Visual estimate of the percentage of carcinoma is an independent predictor of prostate carcinoma recurrence after radical prostatectomy. *Cancer* 2000; **89**:1308-1314.

- 
- <sup>163</sup> Renshaw AA, Richie JP, Loughlin KR, et al. The greatest dimension of prostate carcinoma is a simple, inexpensive predictor of prostate specific antigen failure in radical prostatectomy specimens. *Cancer* 1998; **83**:748-752.
- <sup>164</sup> Augustin H, Hammerer PG, Blonski J, et al. Zonal location of prostate cancer: significance for disease free-survival after radical prostatectomy? *Urology* 2003; **62**:79-85.
- <sup>165</sup> Vargas SO, Jiroutek M, D'Amico AV, et al. Distribution of carcinoma in radical prostatectomy specimens in the era of serum PSA testing. *Am J Clin Pathol* 1999; **112**:373-376.
- <sup>166</sup> Bott SR, Young MJ, Kellet MC, et al. Anterior prostate cancer: is it more difficult to diagnose? *BJU Int* 2002; **89**:886-889.
- <sup>167</sup> Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, et al. editors. TNM Atlas. Illustrated guide to the TNM/pTNM classification of malignant tumors. Berlin: Springer; 1997. p.10-19.
- <sup>168</sup> Hamdy FC, Jonson MI, Robson CN. Prostate cancer. In: Mundy AR, Fitzpatrick JM, editors. *The scientific basis of urology*. Oxford: Isis medical media; 1999. p. 355-373.
- <sup>169</sup> Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1000 cases. *J Urol* 2001; **166**:1729-1733.
- <sup>170</sup> Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of Finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; **349**:1569-1572.
- <sup>171</sup> Meyer JP, Gillatt DA. Can diet affect prostate cancer?. *BJU Int* 2002; **89**:250-254.
- <sup>172</sup> Brooks JD, Metter EJ, Chan DW, et al. Plasma Selenium level before diagnosis and the risk of prostate cancer development. *J Urol* 2001; **166**:2034-2038.
- <sup>173</sup> Aguiló F, Suarez JF, Guedea F, et al. Indicaciones y técnica de la braquiterapia prostática. *Actas Urol Esp* 2002; **26**:24-28.
- <sup>174</sup> Tiguert R, Kabbani W, Sakr W, et al. Origin and racial distribution of glandular tissue in the anterior compartment of the prostate: an autopsy study. *Prostate* 1999; **39**:310-315.
- <sup>175</sup> Bott SRJ, Young MPA, Kellett MJ, Parkinson MC. Anterior prostate cancer: is it more difficult to diagnose? *BJU Int* 2002; **89**:886-889.
- <sup>176</sup> Veltri RW, Miller MC, Mangold LA, et al. Prediction of pathological stage in patients with clinical stage T1c prostate cancer: The new challenge. *J Urol* 2002; **168**:100-104.

- 
- <sup>177</sup> Borirakchanyavat S, Bhargava V, Shinohara K, et al. Systematic sextant biopsies in the prediction of extracapsular extensión at radical prostatectomy. *Urology* 1997; **50**:373-378
- <sup>178</sup> Humphrey PA, Baty J, Keetch D. Relationship between serum PSA, needle biopsy findings, and histologic features of prostatic carcinoma in radical prostatectomy tissues. *Cancer suppl.* 1995; **75**: 1842-1849.
- <sup>179</sup> Stamey TA, Dietrick DD, Issa MM. Large, organ confined, impalpable transition zone prostate cancer: Association with metastatic levels of PSA. *J Urol* 1993; **149**:510-515.
- <sup>180</sup> Vargas SO, Jiroutek M, D'Amico AV, Renshaw AA. Distribution of carcinoma in radical prostatectomy specimens in the era of serum PSA testing: Implications for delivery of localized therapy. *Am J Clin Pathol* 1999; **112**: 373-376.
- <sup>181</sup> Matlaga BR, Eskew A, McCullough DL. Prostate biopsy: Indications and technique. *J Urol* 2003; **169**:12-19.
- <sup>182</sup> Levine MA, Ittman M, Melamed J, Lepor H. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998; **159**:471-476
- <sup>183</sup> Eskew LA, Bare RL, McCullough. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1999; **157**:199-202.
- <sup>184</sup> Stewart CS, Leivobich BC, Weaver AL, et al. Prostate cancer diagnosis using saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol* 2001; **166**:86-90.
- <sup>185</sup> Levine MA, Ittman M, Melamed J, et al. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998; **159**:471-476.
- <sup>186</sup> Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 1995; **45**:2-8.
- <sup>187</sup> Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, et al. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol* 2000; **163**:152-157.
- <sup>188</sup> Presti JC, Chang JJ, Bhargava V, et al. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2000; **163**:163-167.
- <sup>189</sup> Naughton CK, Miller DC, Mager DE, et al. A prospective randomised trial comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores: impact on cancer detection. *J Urol* 2000; **164**:388-393.

- 
- <sup>190</sup> Eskew LA, Woodruff RD, et al. Prostate cancer diagnosed by the 5 regions method is significant disease. *J Urol* 1998; **160**:794-799.
- <sup>191</sup> Chan TY, Chan DY, Lecksell K, et al. Does increased needle biopsy sampling of the prostate detect a higher number of potentially insignificant tumors? *J Urol* 2001; **166**:2181-2185.
- <sup>192</sup> Applewhite JC, Matlaga BR, McCullough DL. Results of the 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population. *J Urol* 2002; **168**:500-503.
- <sup>193</sup> Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, Perlmutter AP, et al. The influence of prostate size on cancer detection. *Urology* 1995; **46**:831-836.
- <sup>194</sup> Karakiewicz PI, Bazinet M, Aprikian AG, et al. Outcome of sextant biopsy according to gland volume. *Urology* 1997; **49**:55-59.
- <sup>195</sup> Davis M, Sofer M, Kim S, Soloway M. The procedure of transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: A survey of patient preparation and biopsy technique. *J Urol*; **167**:566-570.
- <sup>196</sup> Orozco R, O'Dowd G, Kunnel B, et al. Observations on pathology trends in 62537 prostate biopsies obtained from Urology private practices in the united states. *Urology* 1998; **51**: 186-195.
- <sup>197</sup> Noguchi M, Stamey T, McNeal JE, Yemoto C. Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: Lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. *J Urol* 2001; **166**:104-110.
- <sup>198</sup> Murphy WM, Rivera-Ramirez I, Luciani LG, et al. Second opinion of anatomical pathology: A complex issue not easily reduced to matters of right and wrong. *J Urol* 2001; **165**:1957-1959.
- <sup>199</sup> Lattouf JB, Saad F. Gleason score on biopsy: is it reliable for predicting the final grade on pathology? *BJU Int* 2002; **90**:694-699.
- <sup>200</sup> Bostwick DG, Qian J, Schlesinger C. Contemporary pathology of prostate cancer. *Urol Clin N Am* 2003; **30**:181-207.
- <sup>201</sup> Allsbrook WC, Mangold KA, Johnson MH, et al. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: urologic pathologists. *Hum Pathol* 2001; **32**:74-80.
- <sup>202</sup> Chan TY, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI. Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology* 2000; **56**:823-827.

- 
- <sup>203</sup> Lau WK, Blute ML, Bostwick DG, et al. Prognostic factors for survival of patients with pathological Gleason score 7 prostate cancer: Differences in outcome between primary Gleason grades 3 and 4. *J Urol* 2001; **166**:1692-1697.
- <sup>204</sup> Mian BM, Troncoso P, Okihara K et al. Outcome of patients with Gleason score 8 or higher prostate cancer following radical prostatectomy alone. *J Urol* 2002; **167**:1675-1680.
- <sup>205</sup> Djavan B, Kadesky K, Klopukh B, et al. Gleason score from prostate biopsies obtained with 18-gauge biopsy needle poorly predicts Gleason score of radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 1998; **33**:261-270.
- <sup>206</sup> Mills SE, Fowler JE. Gleason histologic grading of prostatic carcinoma: correlation between biopsy and prostatectomy specimens. *Cancer* 1986; **57**:346-349.
- <sup>207</sup> Garnet J, Ryoicchi O, Grayhack J. The accuracy of diagnostic biopsy specimens in predicting tumor grades by Gleason classification in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1984; **131**:690-693.
- <sup>208</sup> Cecchi M, Minervini R, Sepich CA, et al. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy tissue. *Int Urol Nephrol* 1998; **30**:575-580.
- <sup>209</sup> Lange PH, Narayan P. Understaging and undergrading of prostate cancer: argument for post-operative radiation as adjuvant therapy. *Urology* 1983; **21**:113-118.
- <sup>210</sup> Thickman GD, Speers WD, Philpott PJ, et al. Effect of the number of core biopsies of the prostate on predicting Gleason score of prostate cancer. *J Urol* 1996; **156**:110-113.
- <sup>211</sup> Cookson SM, Fleshner NE, Soloway SM, et al. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. *J Urol* 1997; **157**:559-562.
- <sup>212</sup> Bostwick DG. Gleason grading of prostate needle biopsies: correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *Am J Surg Path* 1994; **18**:796-803.
- <sup>213</sup> King CR. Patterns of prostate cancer biopsy grading: trends and clinical implications. *Int J Cancer* 2000; **90**:305-311.
- <sup>214</sup> Fernandes ET, Sundaram CP, Long R, et al. Biopsy Gleason score: how does it correlate with the final pathological diagnosis in prostate cancer? *Br J Urol* 1997; **79**:615-617
- <sup>215</sup> Paulson DF. Impact of radical prostatectomy in the management of clinical localized disease. *J Urol* 1994; **152**:1826-1830.
- <sup>216</sup> Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM, et al. Under grading in contemporary series of patients undergoing radical prostatectomy: Results from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor database. *J Urol* 2001; **165**:851-856.

- 
- <sup>217</sup> Catalona WJ, Smith DS. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* **1994**; *152*:1837-1842.
- <sup>218</sup> Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* **1994**; *152*:1837-1841.
- <sup>219</sup> Bastacky SI, Walsh PC, Epstein JI. Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol* **1993**; *17*:336-341.
- <sup>220</sup> Egan AJ, Bostwick DG. Prediction of extraprostatic extension of prostate cancer based on needle biopsy findings: perineural invasion lacks significance on multivariate analysis. *Am J Surg Pathol* **1997**; *21*:1496-1500.
- <sup>221</sup> Ozcan F. Correlation of perineural invasion on radical prostatectomy specimens with other pathologic prognostic factors and PSA failure. *Eur Uro* **2001**; *40*:308-312.
- <sup>222</sup> Endrizzi J, Seay T. The relationship between early biochemical failure and perineural invasion in pathological T2 prostate cancer. *BJU Int* **2000**; *85*:696-698.
- <sup>223</sup> Bahnson RR, Dresner SM, Gooding W, et al. Incidence and prognostic significance of lymphatic and vascular invasion in radical prostatectomy specimens. *Prostate* **1989**; *15*:149-155.
- <sup>224</sup> Salomao DR, Graham SD, Bostwick DG. Microvascular invasion in prostate cancer correlates with pathologic stage. *Arch Pathol Lab Med* **1995**; *119*:1050-1054.
- <sup>225</sup> Mayayo T, Rodríguez-Padrón R, Lennie A, et al. Biopsia transrectal ecodirigida. Análisis de los resultados en una serie de 1900 pacientes. *Arch Esp de Urol* **1999**; *52*:453-463.
- <sup>226</sup> Mazal PR, Haitel A, Windischberger C, et al. Distribución espacial de los cánceres de próstata no detectados por las biopsias iniciales con aguja. *Eur Urol (Edición Española)* **2002**; *9*:10-16.
- <sup>227</sup> Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, et al. Prognostic factors for multifocal prostate cancer in radical prostatectomy specimens: lack of significance of secondary cancers. *J Urol* **2003**; *170*:459-463.
- <sup>228</sup> Djavan B, Susani M, Bursa B, et al. Predictability and significance of multifocal prostate cancer in the radical prostatectomy specimen. *Tech Urol* **1999**; *5*:139-142.
- <sup>229</sup> Humphrey PA, Vollmer RT. Intraglandular tumor extent and prognosis in prostate carcinoma. *Hum Pathol* **1990**; *21*:799-804.

- 
- <sup>230</sup> Humphrey PA, Frazier HA, Vollmer RT, Paulson DF. Stratification of pathologic features in radical prostatectomy specimens that are predictive of elevated initial postoperative serum PSA levels. *Cancer* 1993; **71**:1821-1827.
- <sup>231</sup> McNeal JE, Villers AA, Redwinw EA, Stamey TA. Capsular penetration in prostate cancer: significance for natural history and treatment. *Am J Surg Pathol* 1990; **14**:240-247.
- <sup>232</sup> Stamey TA, McNeal JE, Redwine E. Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomy. *J Urol* 1988; **139**:1235-1241.
- <sup>233</sup> Epstein JI, Partin AW, Walsh PC. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of follow-up. *J Urol* 1993; **149**:1478-1481.
- <sup>234</sup> Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Morphometric measure of tumor volume and percent of gland involvement as predictors of pathological stage in clinical stage B prostate cancer. *J Urol* 1989; **141**:341-345.
- <sup>235</sup> Renshaw AA, Chang H, D'Amico AV. Estimation of tumor volume in radical prostatectomy specimens in routine clinical practice. *Am J Clin Pathol* 1997; **107**:704-708.
- <sup>236</sup> Renshaw AA, Richie JP, D'Amico AV. The greatest dimension of prostate carcinoma is a simple, inexpensive predictor of PSA failure in radical prostatectomy specimens. *Cancer* 1998; **83**:748-752.
- <sup>237</sup> Renshaw AA, Richie JP, D'Amico AV. Maxium diameter of prostatic carcinoma is a simple, inexpensive, and independient predictor of PSA failure in radical prostatectomy specimens. Validation in a cohort of 434 patients. *Am J Clin Pathol* 1999; **111**:641-644.
- <sup>238</sup> Noguchi M, Stamey TA, McNeal J, Yemoto CE. An analysis of 148 consecutive transition zone cancers: clinical and histological characteristics. *J Urol* 2000; **163**:1751-1755.
- <sup>239</sup> Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, et al. Localized prostate cancer: Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993; **71**:933-938.
- <sup>240</sup> Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994; **271**:368-374.
- <sup>241</sup> Yossepowitch O, Sircar K, Scardino PT, et al. Bladder neck involvement in pathological stage pT4 radical prostatectomy specimens is not an independent prognostic factor. *J Urol* 2002; **168**:2011-2015.

- 
- <sup>242</sup> Augustin H, Hammerer PG, Graefen M, et al. Insignificant prostate cancer in radical prostatectomy specimen: Time trends and preoperative prediction. *European Urology* 2003; **43**:455-460.
- <sup>243</sup> Theiss M, Wirth MP, Manseck A, et al. Prognostic significance of capsular invasion and capsular penetration in patients with clinically localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *Prostate* 1995; **27**:13-17.
- <sup>244</sup> Ravery V, de La Taille A, Toubanc M. Prostate specimen reevaluation in patients with organ confined prostate cancer and postoperative biological recurrence. *J Urol* 1996; **155**:1981-1985.
- <sup>245</sup> Watson RB, Civantos F, Soloway MS, et al. Positive surgical margins with radical prostatectomy: Detailed pathological analysis and prognosis. *Urology* 1996; **48**:80-90.
- <sup>246</sup> Epstein JI, Pizov G, Walsh PC. Correlation of pathologic findings with progression following radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 1993; **71**:3582-3593.
- <sup>247</sup> Blute ML, Bostwick DG, Seay TM, et al. Pathologic classification of prostate carcinoma: The impact of margin status. *Cancer* 1998; **82**:902-908.
- <sup>248</sup> Stamey TA, Villers AA, McNeal JE, et al. Positive surgical margins at radical prostatectomy: Importance of the apical dissection. *J Urol* 1990; **143**:1166-1172.
- <sup>249</sup> Jones EC. Resection margin status in radical retropubic prostatectomy specimens: relationship to type of operation, tumor size, tumor grade and local tumor extensión. *J Urol* 1990; **144**:89-93.
- <sup>250</sup> Catalona WJ, Dresner SM. Nerve-sparing radical prostatectomy: extraprostatic tumor extension and preservation of erectile function. *J Urol* 1985; **134**:1149-1151.
- <sup>251</sup> Haggman M, Norberg M, de la Torre M, et al. Characterization of localized prostatic cancer: distribution, grading and pT-staging in radical prostatectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol* 1993; **27**:7-13.
- <sup>252</sup> Porter CR, Adler H, Rabbani F, et al. Significance of variations in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2000; **163** (Suppl):322-326.
- <sup>253</sup> Potter SR, Miller MC, Mangold LA, et al. Genetically engineered neural networks for predicting prostate cancer progresión after radical prostatectomy. *Urology* 1999; **54**:791-795.
- <sup>254</sup> Kattan MW, Eastham JA, Stapelton AM, et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; **90**:766-771.

- 
- <sup>255</sup> Graefen M, Noldus J, Pichlmeier U, et al. Early PSA relapse after radical prostatectomy: prediction on the basis of preoperative tumor characteristics. *Eur Urol* 1999; **36**:21-30.
- <sup>256</sup> Graefen M, Haese A, Pichlmeier U, et al. A validated strategy for side specific prediction of organ confined prostate cancer: a tool to select for nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol* 2001; **165**:857-863.
- <sup>257</sup> Penson DF, Grossfeld GD, Li YP, et al. How well does the Partin nomogram predict pathological stage after radical prostatectomy in a community based population? Results of the cancer of the prostate strategic urological research endeavor. *J Urol* 2002; **167**:1653-1658.
- <sup>258</sup> Graefen M, Augustin H, Karakiewicz PI, et al. Can predictive models for prostate cancer patients derived in the United States of America be utilized in European patients? A validation study of the Partin Tables. *Eur Urol* 2003; **43**:6-11.
- <sup>259</sup> Thies M, Wirth MP, Manseck A, et al. Prognostic significance of capsular invasion and capsular penetration in patients with clinically localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *Prostate* 1995; **27**:13-17.
- <sup>260</sup> McNeal JE, Bostwick DG. Anatomy of the prostate: Implications for disease. In: Bostwick DG, editor. *Pathology of the prostate*. NY: Churchill Livingstone;1990. 1-14.
- <sup>261</sup> Cheng L, Darson MF, Bergstralh BC, et al. Correlation of margin status and extraprostatic extension with progression of prostate carcinoma. *Cancer* 1999; **86**:1775-1782.
- <sup>262</sup> Ohori M, Wheeler TM, Catan MW, et al. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1995; **154**:1818-1824.
- <sup>263</sup> Bianco FJ, Grignon DJ, Sakr EA, et al. Radical prostatectomy with bladder neck preservation: Impact on positive margins. *Eur Urol* 2003; **43**:461-466.
- <sup>264</sup> Wieder JA, Soloway MS. Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1998; **160**:299-315.
- <sup>265</sup> Blute ML, Bostwick DG, Bergstralh EK, et al. Anatomic site-specific positive margins in organ-confined prostate cancer and its impact on outcome after radical prostatectomy. *Urology* 1997; **50**:733-739.
- <sup>266</sup> Sadek S, Obek C, Lai S, et al. Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: Anatomic site-specific pathological analysis and impact on prognosis. *J Urol* 1999; **161**:356-360

- 
- <sup>267</sup> Yossepowitch O, Sircar K, Scardino PT, et al. Bladder neck involvement in pathological stage pT4 radical prostatectomy specimens is not an independent prognostic factor. *J Urol* 2002; **168**:2011-2015.
- <sup>268</sup> Sofer M, Hamilton-Nelson KL, Civantos F, et al. Positive surgical margins after radical retropubic prostatectomy: The influence of site and number in progression. *J Urol* 2002; **167**:2453-2456.
- <sup>269</sup> Fowler JE, Whitmore WF. The incidence and extent of pelvic lymph node metastases in apparently localized prostate cancer. *Cancer* 1981; **47**:2941-2945.
- <sup>270</sup> Gervasi LA, Mata J, Easley JD, et al: Prognostic significance of lymph nodal metastasis in prostate cancer. *J Urol*, 1989; **142**:332-336.
- <sup>271</sup> Cheng L, Zincke H, Blute ML, et al: Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer* 2001; **91**:66-73.
- <sup>272</sup> Petros J, Catalona WJ. Lower incidence of unsuspected lymph node metastases in 512 consecutive patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1992; **147**:1574-1575.
- <sup>273</sup> Danella JF, deKernion JB, Smith RB. The contemporary incidence of lymph node metastases in prostate cancer: Implications for laparoscopic lymph node dissection. *J Urol* 1993; **149**:1488-1491.
- <sup>274</sup> Han MH, Partin AW, Epstein JI, Patric CW. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomical radical retropubic prostatectomy: The 15-year John Hopkins experience. *Urol Clin N Am* 2001; **28**:555-566.
- <sup>275</sup> Weingärtner K, Ramaswamy A, Bittinger A, et al. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer : results of an autopsy study and implications for the clinic. *J Urol* 1996; **156**:1969-1971.
- <sup>276</sup> Wawroschek F, Vogt H, Weckermann D, et al. The sentinel lymph node concept in prostate cancer – First results of gamma probe-guided sentinel lymph node identification. *Eur Urol* 1999; **36**:595-600.
- <sup>277</sup> Wawroschek F, Vogt H, Weckermann D, et al. Radioisotope guided pelvic lymph node dissection for prostate cancer. *J Urol* 2001; **166**:1715-1719.
- <sup>278</sup> Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002; **168**:514-518.
- <sup>279</sup> Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: High incidence of lymph node metastases. *J Urol* 2002; **167**:1681-1686.