



Universidad
Zaragoza

PROSTATECTOMÍA RADICAL EN CÁNCER DE PRÓSTATA

PROSTATECTOMÍA RADICAL RETROPÚBICA Y PROSTATECTOMÍA
RADICAL LAPAROSCÓPICA

ANÁLISIS DE NUESTRA EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL
SERVET (H.U.M.S.)

“Radical Prostatectomy in Prostate Cancer: Retropubic Radical
Prostatectomy and Laparoscopic Radical Prostatectomy. Analysis of
our experience at the University Hospital “Miguel Servet”

TRABAJO FIN DE GRADO MEDICINA

Autor: Beatriz Millán Santos

Director: Ángel Borque Fernando

ÍNDICE

TABLAS Y FIGURAS.....	3
RESUMEN.....	5
Introducción.....	5
Objetivos.....	5
Material y métodos.....	5
Resultados.....	6
Conclusiones.....	6
PALABRAS CLAVE.....	7
ABSTRACT.....	8
Introducción.....	8
Objective.....	8
Material and methods.....	8
Results.....	9
Conclusions.....	9
KEYWORDS.....	10
1 INTRODUCCIÓN.....	11
2 OBJETIVOS.....	13
3 MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
3.1 RECOGIDA DE DATOS.....	14
3.2 MÉTODO ESTADÍSTICO.....	16
4 RESULTADOS.....	17
4.1 RESULTADOS DE ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	17
4.1.1 Variables cuantitativas.....	17
4.1.2 Variables cualitativas.....	17

4.2	ESTUDIO ANALÍTICO.....	22
4.2.1	Variables cuantitativas	22
4.2.2	Variables cualitativas	24
4.3	REGRESIÓN LOGÍSTICA.....	33
4.3.1	Márgenes oncológicos.....	33
4.3.2	Reingresos en los 30 primeros días	34
4.4	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	35
4.4.1	Tiempo a recidiva PSA >0,4 ng/ml.....	35
4.4.2	Tiempo a recidiva PSA >0,2 ng/ml.....	36
4.5	REGRESIÓN DE COX.....	37
4.5.1	Tiempo a PSA >0,4	37
4.5.2	Tiempo a PSA >0,2	38
5	DISCUSIÓN.....	40
5.1	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	43
5.1.1	Estadística descriptiva	43
5.1.2	Estudio analítico	46
5.1.3	Regresión logística.....	48
5.1.4	Análisis de supervivencia.....	50
5.1.5	Regresión de Cox	50
6	CONCLUSIONES	52
7	BIBLIOGRAFÍA	53

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1: Estadística descriptiva de variables cuantitativas	19
Tabla 2: Estadística descriptiva de variable cualitativa; Tipo de prostatectomía	19
Tabla 3: Estadística descriptiva de variable cualitativa; Estadio clínico	19
Tabla 4: Estadística descriptiva de variable cualitativa; Márgenes oncológicos.....	19
Tabla 5: Estadística descriptiva de variable cualitativa; Márgenes glandulares	19
Tabla 6: Estadística descriptiva de variables cualitativa; Grupos de Gleason según la OMS	20
Tabla 7: Estadística descriptiva de variable cualitativa; Estadio patológico	20
Tabla 8: Estadística descriptiva de variable cualitativa; Estadio ganglionar	20
Tabla 9: Estadística descriptiva de variable cualitativa; Invasión Vascular Pieza.....	20
Tabla 10: Estadística descriptiva de variable cualitativa; Invasión perineural de la pieza	20
Tabla 11: Estadística descriptiva de variable cualitativa; Reingresos en los primeros 30 días.....	20
Tabla 12: Estadística descriptiva de variable cualitativa; Recidiva a PSA>0,4.....	21
Tabla 13: Estadística descriptiva de variable cualitativa; Recidiva a PSA>0,2.....	21
Tabla 14: Estudio analítico de variables cuantitativas	23
Tabla 15: Estudio analítico de variables cualitativas según tipo de Prostatectomía; Márgenes oncológicos.....	24
Tabla 16: Estudio analítico de variables cualitativas según tipo de Prostatectomía; Márgenes glandulares	25
Tabla 17: Estudio analítico de variables cualitativas según tipo de Prostatectomía; Estadio patológico	26
Tabla 18: Estudio analítico de variables cualitativas según tipo de Prostatectomía; Estadio ganglionar	26
Tabla 19: Estudio analítico de variables cualitativas según tipo de Prostatectomía; Grupos de Gleason según la OMS (WHO)	27
Tabla 20: Estudio analítico de variables cualitativas según tipo de Prostatectomía; Estadio clínico	28

Tabla 21: Estudio analítico de variables cualitativas según tipo de Prostatectomía; Reingresos en los primeros 30 días	29
Tabla 22: Estudio analítico de variables cualitativas según tipo de Prostatectomía: Recidiva PSA>0,4	29
Tabla 23: Estudio analítico de variables cualitativas según tipo de Prostatectomía; Recidiva PSA>0,2	30
Tabla 24: Estudio analítico de variables cualitativas según tipo de Prostatectomía; Invasión vascular de la pieza	31
Tabla 25: Estudio analítico de variables cualitativas según tipo de Prostatectomía; Invasión perineural de la pieza	31
Tabla 26: Regresión logística; Márgenes oncológicos	33
Tabla 27: Regresión logística; Reingresos en los 30 primeros días	34
Tabla 28: Regresión de Cox para todas las variables en relación a Tiempo a PSA >0,4.	37
Tabla 29: Regresión de Cox por pasos en relación a Tiempo a PSA>0,4	37
Tabla 30: Regresión de Cox para todas las variables en relación a PSA>0,2.....	38
Tabla 31: Regresión de Cox por pasos en relación a PSA>0,2	38
Tabla 32: Grados de Gleason según la OMS.....	41
Figura 1: Representación de la tabla 15 (frecuencias)	25
Figura 2: Representación de la tabla 16 (frecuencias)	25
Figura 3: Representación de la tabla 17 (frecuencias)	26
Figura 4: Representación de la tabla 18 (frecuencias)	27
Figura 5: Representación de la tabla 19 (frecuencias)	28
Figura 6: Representación Tabla 20 (frecuencias)	28
Figura 7: Representación Tabla 21 (frecuencias)	29
Figura 8: Representación de la tabla 22 (frecuencias)	30
Figura 9: Representación de la tabla 23 (frecuencias)	30
Figura 10: Representación de la tabla 24	31
Figura 11: Representación de la tabla 25	32
Figura 12: Curvas de Kaplan Meier; Tiempo a recidiva PSA>0,4	35
Figura 13: Curvas de Kaplan Meier; Tiempo a recidiva PSA>0,2	36

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La prostatectomía radical es el tratamiento oncológico de intención curativa más extendido en el cáncer de próstata localizado. Su realización técnica puede acometerse por 3 vías de acceso fundamentalmente: abierta (retropúbica), laparoscópica o robótica. La vía robótica está limitada a la disponibilidad técnica del robot Da Vinci, no factible en nuestro medio, mientras que la vía abierta y la laparoscópica son las más habitualmente utilizadas, existiendo cierta controversia entre las ventajas, factibilidad y conveniencia de una u otra.

OBJETIVOS

Comparar la efectividad de la Prostatectomía radical abierta (PRA) frente a la laparoscópica (PRL) en nuestro medio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se recogieron los datos de 338 pacientes prostatectomizados en el Hospital Universitario Miguel Servet entre 2014 y 2016.

Se realizó estadística descriptiva de las diferentes variables implicadas: edad, estancia, tiempo quirúrgico, PSA, volumen prostático, estadio clínico, Gleason-Biopsia, peso de la pieza, Gleason.pieza, volumen tumoral, márgenes oncológico/glandulares, estadio patológico, afectación ganglionar, número de ganglios extraídos, recidiva bioquímica, reingresos, hemoglobina pre y post-operatoria. Seguidamente estadística analítica según la vía de abordaje mediante análisis univariante con las pruebas Chi² y U de Mann-Whitney según las características de las variables; y multivariante mediante regresión logística o de Cox, según el evento a investigar fuera dicotómico atemporal, o series temporales. Sobre estos últimos también se hizo análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meyer (K-M).

Se utilizó un nivel de significación con $p < 0,05$, bilateral.

RESULTADOS

Nos encontramos ante una serie con media de edad de 64 años, estancia media de 6,08 días, mediana de PSA pre-biopsia de 6,3 ng/ml y volumen prostático de 50,72 cc. La hemoglobina postoperatoria fue 11,15 g/dl de media y la mediana del tiempo a recidiva PSA >0,4 ng/ml y a PSA >0,2 ng/ml de 295 y 218 días respectivamente.

El 43,2% de las cirugías fueron prostatectomías radicales abiertas frente a un 56,8% de laparoscópicas. El 31,7% presentaron márgenes oncológicos positivos y el 56,5% márgenes glandulares afectos. El grupo de Gleason 2 según la OMS fue el que más veces fue encontrado (39,9%) y de todos los pacientes sólo el 8,3% presentaron recidiva PSA>0,4 en nuestro seguimiento. En un 28,65% de los casos encontramos un estadio patológico pT3 y sólo el 3,8% presentaron ganglios afectos, N1. Para terminar, únicamente el 6,8 % de los pacientes realizaron algún reintegro en los 30 primeros días.

La PRL presentó una significativa ($p<0,05$) menor estancia (4,6 vs. 5,8 días), mayor tiempo operatorio (202 vs. 260 min) mejor recuperación de hemoglobina al alta (10,49 vs 11,65 mg/dl) y oncológicamente muestra un mejor perfil oncológico tanto en su indicación como tras la cirugía, e incluso en su riesgo de recidiva.

En el análisis multivariante sólo el peso de la pieza ($p=0,022$) y el volumen tumoral ($p=0,028$) se asociaron a la existencia de márgenes oncológicos, si bien la PRL parece mostrar una tendencia a la disminución de márgenes oncológicos ($p=0,071$). Igualmente sólo la invasión vascular ($p=0,028$) se asoció a reintegro en los primeros 30 días.

El análisis de K-M mostró un mayor riesgo de recidiva para la técnica abierta frente a la laparoscópica ($p=0,004$ y $p=0,001$) si bien en el análisis multivariante la técnica no fue relevante y sí la afectación ganglionar ($p=0,001$), el grado de Gleason-pieza ($p=0,004$) y los márgenes oncológicos ($p=0,003$ y $p=0,005$).

CONCLUSIONES

En el momento actual podemos sospechar que quizás la Prostatectomía radical laparoscópica pueda disminuir la incidencia de márgenes oncológicos, pero no afecta a los reintegros y ni a la recidiva de PSA <0,4 ng/ml o PSA >0,2 ng/ml.

No podemos obviar el posible sesgo derivado del relativamente corto seguimiento de nuestra serie por el momento.

PALABRAS CLAVE

Prostatectomía, Cáncer de Próstata, Cirugía abierto, Cirugía laparoscópica, PRA, PRL.

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN

Radical prostatectomy is the oncological treatment with curative intention more extended in the localized prostate cancer. This surgery, however, can be approach by 3 different access: open (retropubic), laparoscopic o robotic. The robotic technic is limited to the availability of the Da Vinci robot, what it is not a possible fact in our field. Meanwhile the open approach and the laparoscopic one are the most commonly used, finding some controversy among the advantages, feasibility and convenience of one and another.

OBJECTIVE

Compare the effectivity of the Open Radical Prostatectomy against the Laparoscopic Prostatectomy in our field.

MATERIAL AND METHODS

Data of 338 patients prostatectomized during 2014 and 2016 were recollected in the university hospital "*Miguel Servet*".

Descriptive statistic was made in the different variables which were used: age, hospital staying, surgery timing, PSA, prostatic volume, clinic state, Gleason-Biopsy, piece's weigh, Gleason-piece, tumoral volume, oncological/lymphatic borders, pathological state, nodular affectation, number of lymph nodes taken, biochemist relapse, re-entry and pre and post-surgical haemoglobin. Consecutively analytic statistic by the kind of approach was made by univariate analysis with Chi2 test and Mann Whitney U depending on the features of the variables; and multivariate by logistic regression or Cox-regression, changing if the event that was going to be investigated was timeless dichotomist, or temporal series. About this last one, surveillance analysis by Kaplan-Meyer (K-M) curves were made too.

A level of significance of $p < 0,05$ was used, bilateral.

RESULTS

We are faced against a sample of an average of 64 years old, an average of hospital staying of 6,08 days, a PSA pre-biopsy median of 6,3 ng/ml and 50,72cc of prostatic volume. The post-surgery haemoglobin was 11,15 g/dl as average and the time to relapse PSA>0,4 ng/ml and PSA>0,2 ng/ml of 295 and 218 days respectively.

The 43,2% of the surgeries were open radical prostatectomies versus a 56,8% of laparoscopic ones. The 31,7% presented positive oncological borders and the 56,5% of the glandular borders were affected too. The Gleason 2 group defined by the WHO was the one more likely to find (39,9%) and just the 8,3% showed relapsing PSA>0,4. In a 28,65% of the cases we found a pathological stage pT3 and only the 3,8% presented affected lymph nodes, N1. Finally, solely the 6,8% of the patients came for readmission in the first 30 days.

The LRP presented significant ($p<0,05$) lower hospital staying (4,6 vs. 5,8 days), higher surgery timing (202 vs. 260 min), greater haemoglobin recovering (10,49 vs. 11,65 g/dl) and in terms of oncological results, it shows a better oncological profile not just in the indication but after the surgery too, even in the risk of recurrence.

In the multivariant technique of logistic regression only the piece's weigh ($p=0,022$) and the tumour volume ($p=0,028$) were associated with the existence of oncological borders, although the LRP seems to show a tendency in the reduction of the oncological borders ($p=0,071$). At the same time only the vascular invasion ($p=0,028$) was linked with readmission in the first 30 days.

The K-M analysis showed a higher risk of relapsing in the open technic against the laparoscopic way ($p=0,004$ and $p=0,001$), although in the multivariant analysis the technic was not relevant but we found it significance for the nodular affection ($p=0,001$), Gleason-piece ($p=0,004$) and oncological borders ($p=0,003$ and $p=0,005$)

CONCLUSIONS

Nowadays we can suspect that the LRP could reduce the incidence of oncological borders, but it does not affect the readmissions nor the relapsing PSA 0,4 ng/ml or PSA 0,2 ng/ml.

For the moment, we cannot avoid the possible bias resulted of the relative short following of our series.

KEYWORDS

Radical Prostatectomy, Prostate Cancer, Open surgery, Laparoscopic surgery, ORP, LRP

1 INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es uno de los tumores con mayor incidencia a nivel global. Según los datos de GLOBOCAN 2012 representa el 7,8 % de los mismos, si consideramos ambos sexos (sólo precedido por el cáncer de pulmón [13%], el cáncer de mama [11,9%] y el cáncer colorrectal [9,7%]), y el 14,5 % de los tumores en varones[1]. Es el tumor más frecuente en el varón adulto en Europa, con una incidencia de 22,1 %[2], alcanzando en España cifras de 21,67% (27853 nuevos casos)[3]. Además, es la tercera causa de muerte oncológica en los países industrializados (8,9% entre los países más desarrollados) y el tumor más prevalente a nivel global (25%).

En estos momentos, debido a su impacto social y al uso del PSA y tacto rectal[4][5], el abordaje del cáncer de próstata pasa por su detección precoz[6]. Esa búsqueda proactiva del cáncer de próstata hace que en la mayoría de las ocasiones se diagnostique en una etapa incipiente, el cáncer de próstata localizado u órgano-confinado, de bajo riesgo, subsidiario de un tratamiento con intención curativa[7].

El tratamiento con intención curativa[8] del cáncer de próstata incluye; la cirugía, la radioterapia (externa o braquiterapia) y la vigilancia activa[9], solo aplicable a tumores de bajo riesgo/muy bajo riesgo. Sin embargo, en tumores avanzados, de riesgo elevado, resistentes a las técnicas anteriores, el bloqueo hormonal es la base del tratamiento[10].

En general, y también en nuestro medio asistencial, el tratamiento con intención curativa más ofertado es la cirugía[11]. En la actualidad, hay distintas formas de realizar la prostatectomía radical[12]; la abierta retropúbica, la laparoscópica y la robótica. La primera prostatectomía radical, cuyo abordaje era perineal, fue descrita por Hugh Hampton Young en 1905[13], pero no fue hasta 1947 cuando Millin[14] describió el acceso retropúbico. Ambas técnicas contaban con una morbimortalidad intraoperatoria y postoperatoria muy elevada. Sin embargo, en 1979 Reiner y Walsh[15][16] describieron la anatomía del complejo venoso dorsal y la técnica de su ligadura temprana, reduciendo la morbilidad y estableciendo el acceso retropúbico como el de elección. Años más tarde, en 1999, B. Guillonneau[17] publicó su primer acercamiento al uso de la laparoscopia en el abordaje de la prostatectomía y, en el año 2000, la técnica

de Montsouris[18]. Como última técnica encontramos la robótica, introducida por M. Menon[19][20], y no disponible en nuestra comunidad.

En nuestro ámbito existe una dilatada experiencia en el abordaje quirúrgico del cáncer de próstata localizado, habiéndose realizado la primera prostatectomía radical retropúbica en nuestro centro en 1986 y, desde entonces y, hasta finales de 2016 son un total de 1681 las prostatectomías radicales retropúbicas realizadas en el Hospital Universitario Miguel Servet.

Desde el año 2004, en que se realizó en nuestro centro la primera prostatectomía radical laparoscópica, se han realizado hasta la misma fecha de finales de 2016, un total de 518 prostatectomías radicales laparoscópicas. Esta situación de coexistencia de ambas técnicas y la larga trayectoria en las mismas nos permite en la actualidad comparar los resultados de ambas, sin sesgos achacables a una curva de aprendizaje ya superada en ambos casos, o a experiencias procedentes de diferentes centros.

2 OBJETIVOS

Mediante nuestro estudio pretendemos realizar una comparación retrospectiva entre las dos técnicas quirúrgicas utilizadas para el cáncer de próstata con intención curativa en nuestro ámbito hospitalario, la Prostatectomía radical abierta y la Prostatectomía radical laparoscópica. Intentando determinar, de esta manera, posibles diferencias y variaciones significativas que nos orienten hacia una mayor implantación de una de las dos técnicas, determinando, en este caso, si alguna de ellas presenta mayor efectividad respecto a la otra.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 RECOGIDA DE DATOS

Para realizar nuestro estudio hemos tomado como referencia todos los informes de anatomía patológica realizados a partir de muestras de próstata, enviadas desde el servicio de Urología del Hospital Universitario “Miguel Servet” (H.U.M.S), entre los años 2014-2016, aislando posteriormente, aquellos informes pertenecientes a prostatectomías radicales.

Hemos estudiado, de esta manera, un total de 338 pacientes: 146 prostatectomías radicales abiertas (43,2%) y 192 prostatectomías radicales laparoscópicas (56,8%). Conformando, de esta manera, un estudio retrospectivo comparativo de la aplicación de ambos procedimientos en nuestro medio.

Ante la diversidad de variables a investigar, nos centramos en todos los datos que nos permite recoger la historia clínica electrónica, obviando los resultados funcionales, al no poder acceder a la información de historia clínica en formato papel en esta fase del análisis.

De todos los pacientes se reunieron, además, los datos de filiación (edad y tipo de Prostatectomía) así como los datos de la biopsia, realizada en H.U.M.S o en otros centros desde los que fueron derivados (fecha de la biopsia, PSA pre-biopsia, volumen próstata por ecografía transrectal -ECOTR- y estadio clínico).

El proceso a seguir se dividió en:

1. Aislar todas las verdaderas prostatectomías radicales del total de informes de anatomía patológica referentes a tejido prostático.
2. Sobre esos números de historia, crear una base de datos en Microsoft Access, con su posterior formulario de adquisición de datos, en la que incluimos un total de 58 variables de 338 pacientes diferentes. La recuperación fue, en determinadas ocasiones, dificultosa debido a la complejidad e incluso imposibilidad de, en algunas ocasiones, recuperar determinados informes de biopsias y/o analíticas de otros hospitales que no aparecieron en la intranet del hospital, ni en la historia clínica electrónica de Aragón.

Aspectos a comparar en nuestro estudio:

1. Datos de filiación

- Edad (años)
- Tipo de Prostatectomía radical (abierta o laparoscópica)

2. Resultados perioperatorios

- Hb preoperatorio (g/dl)
- Hb postoperatorio (g/dl)
- Estancia hospitalaria (días)

3. Resultados oncológicos

- PSA pre-biopsia (ng/ml)
- Tamaño de la próstata: ECOTR (cc)
- Estadio clínico
- Peso de la pieza (g)
- Volumen tumoral (cc)
- Márgenes oncológicos
- Márgenes glandulares
- Invasión vascular de la pieza
- Invasión perineural
- Recidiva PSA > 0,4 ng/ml
- Tiempo a recidiva PSA>0,4 ng/ml
- Recidiva PSA >0,2 ng/ml
- Tiempo a recidiva PSA>0,2 ng/ml
- Tiempo a último PSA
- Estadio patológico: pT
- Estadio patológico: pN (número de ganglios extraídos y número de ganglios afectados).
- Grado de Gleason de la pieza (individual y suma)

4. Consideraciones económicas

- Tiempo operatorio
- Estancia hospitalaria (días)
- Reingresos en los 30 primeros días.

3.2 MÉTODO ESTADÍSTICO

El análisis descriptivo se realizó, en las variables cuantitativas, mediante medidas de tendencia central, posición y dispersión. Las variables cualitativas fueron expresadas mediante porcentajes y frecuencias.

Se empleó análisis univariante con la prueba U de Mann-Whitney para las variables continuas y el test de Chi Cuadrado para las variables cualitativas. Las evoluciones temporales se analizaron mediante curvas de Kaplan-Meyer, log-rank test.

Realizamos un análisis multivariante mediante regresión logística con la variable categórica márgenes oncológicos (si/no) y reingresos (si/no) frente a uno u otro tipo de abordaje.

Para terminar, hemos aplicado la regresión de Cox en análisis multivariante para identificar la asociación de los diferentes parámetros recogidos con el tiempo a recidiva PSA > 0,4 ng/ml y tiempo a recidiva PSA > 0,2 ng/ml, en sus dos posibilidades recogidas en la literatura.

En todos los casos se ha utilizado un nivel de significación estadística, error alfa, del 5%, bilateral.

Todos los test estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 22.0.

4 RESULTADOS

4.1 RESULTADOS DE ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

4.1.1 Variables cuantitativas

Las características de nuestras variables a estudio se detallan en la Tabla 1.

Nuestra muestra presentó una media de edad de 64 años, con una mediana de 65 (rango 41-76) y una estancia media de 6,08 días, con una mediana de 5 (rango 2-37).

Los pacientes presentaron una media de PSA pre-biopsia de 8,3 ng/ml, con mediana de 6,3 (rango 2,3-54,81) y una media de volumen prostático de 50,72 cc, con mediana de 44,95 (rango 11,4-143,0).

Respecto a la hemoglobina postoperatoria encontramos una media de 11,15 g/dl con mediana de 11,1 (rango 5-16) y, en cuanto a tiempo a recidiva PSA >0,4 ng/ml y PSA >0,2 ng/ml, una media de 295 y 218 días respectivamente, con medianas de 287 y 83, (rangos 26-778).

4.1.2 Variables cualitativas

Las características de las variables cualitativas se presentan en las tablas comprendidas entre la Tabla 2 y la Tabla 10, mediante porcentajes y frecuencias.

Observamos, en la Tabla 2, la distribución de las dos técnicas que nos ocupan, la Prostatectomía radical abierta y la técnica laparoscópica, constituyendo un 43,2% (146 casos) y 56,8 % (192 casos) respectivamente.

El estadio clínico de los pacientes (Tabla 3) fue, en su mayoría, 251 pacientes (76,75%) cT1, elevación de PSA con tacto rectal normal.

Ciento siete pacientes, 31,7% de las piezas, presentaron márgenes oncológicos positivos (Tabla 4), frente a 191 casos, 56,5%, de márgenes glandulares positivos (Tabla 5).

Como presentamos en la Tabla 6, el grupo 2 según la OMS (Gleason 3+4) fue el que mayor número de veces fue encontrado, 130 (39,39%), seguido del grupo 1 (Gleason ≤6), en 126 de los pacientes (38,18%).

Respecto a los estadios patológico, pT, (Tabla 7) y ganglionar, pN, (Tabla 8), encontramos en 234 pacientes un estadio pT2 (71,34%) respecto a 94 (28,65%) que presentaron un estadio pT3, y sólo 13 (3,8%) presentaron ganglios afectados, N1.

Sólo 23 pacientes, 6,8%, realizaron algún reingreso en los primeros 30 días, como bien indica la Tabla 11.

Observamos, en la Tabla 9 y Tabla 10 que mientras que en sólo 23 (3,86%) pacientes observamos invasión vascular de la pieza, en 228 de ellos (67,85%) encontramos invasión perineural.

Para termina, de nuestros 338 pacientes, como observamos en la Tabla 12 y en la Tabla 13, 28 (8,3%) presentaron recidiva PSA>0,4 ng/ml y 40 (11,8%) presentaron recidiva con PSA>0,2 ng/ml.

Tabla 1: Estadística descriptiva de variables cuantitativas

	Media	IC 95%	Mediana	P25-P75	Mínimo-Máximo
Edad (años)	64,01	63,36-64,66	65	60-69	41-76
Estancia (días)	6,08	5,65-6,51	5,00	4-66	2-37
Volumen tumoral (cc)	2,72	2,14-3,30	1,51	0,7-2,95	0,008-63
Tamaño próstata ECOTR (cc)	50,72	47,90-53,53	44,95	33-62,92	11,4-143,0
PSA (pre-biopsia)	8,3	7,57-9,01	6,30	5,00-8,97	2,30-54,81
PSAD (ng/ml/ml)	0,19	0,17-0,21	0,15	0,10-0,23	0,03-1,56
Peso pieza (g)	59,47	56,94-62,00	53	43-70	21-180
Hb preoperatorio (g/dl)	15,16	15,04-15,29	15,2	14,50-15,90	11,2-18,6
Hb postoperatorio (g/dl)	11,15	10,97-11,33	11,1	10-13,30	5-16
Tiempo operatorio (minutos)	234	228-240	230	195-310	60-465
Tiempo a último PSA (días)	608	572-644	619	313-932	27-1177
Tiempo a recidiva 04 (días)	295	193-397	287	41-428	26-778
Tiempo a recidiva 02 (días)	218	137-300	83	35,5-406	26-778

Tabla 2: Estadística descriptiva de variable cualitativa; Tipo de prostatectomía

	Frecuencia	Porcentaje
Abierta	146	43,2
Laparoscópica	192	56,8
Total	338	100

Tabla 3: Estadística descriptiva de variable cualitativa; Estadio clínico

	Frecuencia	Porcentaje
cT1	251	76,75
cT2	75	22,93
cT3	1	0,3
Total	327	100

Tabla 4: Estadística descriptiva de variable cualitativa; Márgenes oncológicos

	Frecuencia	Porcentaje
Negativos	230	68
Positivos	107	31,7
Total	337	100

Tabla 5: Estadística descriptiva de variable cualitativa; Márgenes glandulares

	Frecuencia	Porcentaje
Negativos	146	43,2
Positivos	191	56,5
Total	337	100

Tabla 6: Estadística descriptiva de variables cualitativa; Grupos de Gleason según la OMS

	Frecuencia	Porcentaje
G1: Gleason ≤ 6	126	38,18
G2: Gleason 7 (3+4)	130	39,39
G3: Gleason 7 (4+3)	44	13,33
G4: Gleason 8	9	2,72
G5: Gleason 9-10	21	6,36
Total	330	100

Tabla 7: Estadística descriptiva de variable cualitativa; Estadio patológico

	Frecuencia	Porcentaje
pT2	234	71,34
pT3	94	28,65
Total	328	100

Tabla 8: Estadística descriptiva de variable cualitativa; Estadio ganglionar

	Frecuencia	Porcentaje
Nx	234	69,2
N0	91	26,9
N1	13	3,8
Total	338	100

Tabla 9: Estadística descriptiva de variable cualitativa; Invasión Vasculor Pieza

	Frecuencia	Porcentaje
No	323	96,13
Si	13	3,86
Total	336	100

Tabla 10: Estadística descriptiva de variable cualitativa; Invasión perineural de la pieza

	Frecuencia	Porcentaje
No	108	32,14
Si	228	67,85
Total	336	100

Tabla 11: Estadística descriptiva de variable cualitativa; Reingresos en los primeros 30 días

	Frecuencia	Porcentaje
NO	315	93,2
SI	23	6,8
Total	338	100

Tabla 12: Estadística descriptiva de variable cualitativa; Recidiva a PSA>0,4

	Frecuencia	Porcentaje
NO	310	91,7
SI	28	8,3
Total	338	100

Tabla 13: Estadística descriptiva de variable cualitativa; Recidiva a PSA>0,2

	Frecuencia	Porcentaje
NO	298	88,2
SI	40	11,8
Total	338	100

4.2 ESTUDIO ANALÍTICO

4.2.1 Variables cuantitativas

Presentamos, en la Tabla 14, los datos de las variables cuantitativas de nuestra serie divididas por nuestras dos variables principales, la abierta y la laparoscópica. En ella observamos diferencias significativas ($p < 0,005$), obtenidas mediante el test de U de Mann-Whitney, en el tiempo operatorio, la estancia hospitalaria, el PSA pre-biopsia, el volumen tumoral, tiempo a último PSA y la hemoglobina post-operatoria.

Tiempo operatorio: Como indicamos en nuestra tabla, con una $p < 0,001$ que nos permite rechazar la hipótesis nula “el tiempo operatorio no difiere entre ambas técnicas”, encontramos un mayor tiempo operatorio en esta técnica, con una media de 260 minutos, mediana 255 (rango 40-465) respecto a la abierta, media de 202 con mediana de 200 (rango 85-340).

Estancia: Encontramos una diferencia de 2 días de media, con una significación de $p < 0,001$, (media de 7,21 en la abierta, con mediana de 6, y 5,21 en la laparoscopia, mediana de 4) entre la estancia hospitalaria de cada una de las dos técnicas, siendo menor en la técnica laparoscópica.

PSA pre-biopsia: Observamos una media de 10,1 ng/ml con una mediana de 7,3 (rango 2,3-54,81) del PSA pre-biopsia de la Prostatectomía radical abierta, $p = 0,001$, siendo más elevado que en aquéllos que se someten a la técnica laparoscópica, media de 6,62, con mediana de 6,06 (rango 2,48-20,2).

Volumen tumoral: Apreciamos un volumen tumoral mayor, $p < 0,001$, en pacientes sometidos a Prostatectomía radical abierta (media=3,72cc, mediana=2, rango=0,012-63) en comparación con aquellos sometidos a laparoscopia (media=1,95, mediana=1,2, rango=0,008-30)

Tiempo a último PSA: Observamos más recorrido en la abierta ($p = 0,029$), con una media de 653 días (mediana de 705, rango= 27-1177), que en la laparoscópica, con una media de 573,8 días (mediana de 567 rango=38-1148).

Hemoglobina postoperatoria: Presentamos en nuestra tabla un mayor descenso de la hemoglobina al alta, con significación $p < 0,001$, en pacientes que se vieron beneficiados de la Prostatectomía radical abierta, con una media de 10,49 g/dl y

mediana de 10,4 (rango 7,5-14,3) respecto a los que se beneficiaron de la radical laparoscópica, con una media de 11,65 g/dl y mediana de 11,8 (rango 5-16).

Tabla 14: Estudio analítico de variables cuantitativas

	Abierta	Laparoscópica	Sig.	
Edad (años)	Media	64,04	64	,917
	IC 95%	63,05-65,03	63,13-64,86	
	Mediana	65	65	
	P25-75	61-69	60-69	
	Mínimo-Máximo	45-75	41-76	
Tiempo operatorio (min)	Media	202	260	,000
	IC 95%	195-209	251-268	
	Mediana	200	255	
	P25-75	180-229	225-296	
	Mínimo-Máximo	85-340	60-465	
Estancia (días)	Media	7,21	5,21	,000
	IC 95%	6,46-7,97	4,75-5,68	
	Mediana	6	4	
	P25-75	5-7,25	4-5	
	Mínimo-Máximo	3-37	2-29	
Tamaño próstata (cc)	Media	54,7	47,62	,069
	IC 95%	49,81-59,60	44,4-50,86	
	Mediana	45	44	
	P25-75	35,87-65,3	30-61,25	
	Mínimo-Máximo	13-143	11,4-127	
PSA pre-biopsia (ng/ml)	Media	10,1	6,92	,001
	IC 95%	8,57-11,62	6,48-7,38	
	Mediana	7,3	6,06	
	P25-75	5,29-10,75	4,92-7,94	
	Mínimo-Máximo	2,3-54,81	2,48-20,2	
PSAD (ng/ml/ml)	Media	0,27	0,17	,221
	IC 95%	0,18-0,25	0,16-0,19	
	Mediana	0,16	0,15	
	P25-75	0,11-0,26	0,1-0,21	
	Mínimo-Máximo	0,03-1,56	0,05-0,74	
Volumen tumoral (cc)	Media	3,72	1,95	,000
	IC 95%	2,52-4,92	1,52	
	Mediana	2	1,2	
	P25-75	1-3,87	0,52-2,12	
	Mínimo-Máximo	0,012-63	0,008-30	
Peso Pieza (g)	Media	61,83	57,68	,326
	IC 95%	57,47-66,18	54,68-60,68	
	Mediana	53	53	
	P25-75	43-73	42-70	
	Mínimo-Máximo	21-180	21-119	
Tiempo a último PSA (días)	Media	653,33	573,8	,029
	IC 95%	598.36-708,3	526,49-621,12	
	Mediana	705	567	
	P25-75	353,5-962,5	247,5-911,5	
	Mínimo-Máximo	27-1177	38-1148	
Tiempo a recidiva 04 (días)	Media	253,94	411,2	,227
	IC 95%	141,1-366,7	132,8-689,56	

	Mediana	252	413	
	P25-75	39,5-417,5	174,25-650,5	
	Mínimo-Máximo	26-668	34-778	
Tiempo a recidiva 02 (días)	Media	180,68	336,25	,117
	IC 95%	95,53-265,82	110,3-562,2	
	Mediana	49	270,5	
	P25-75	34-377,5	86-602,7	
	Mínimo-Máximo	26-608	34-778	
Hb preoperatorio (g/dl)	Media	15,16	15,17	,815
	IC 95%	14,98-15,35	14,99-15,34	
	Mediana	15,2	15,17	
	P25-75	14,5-15,77	14,5-16	
	Mínimo-Máximo	11,2-18,6	11,3-18,4	
Hb postoperatorio (g/dl)	Media	10,49	11,65	,000
	IC 95%	10,26-10,71	11,41-11,89	
	Mediana	10,4	11,8	
	P25-75	9,6-11,25	10,6-12,9	
	Mínimo-Máximo	7,5-14,3	5-16	

4.2.2 Variables cualitativas

Adjuntamos aquí el estudio analítico de todas las variables cualitativas de nuestro estudio en el cual hemos aplicado el test de Chi cuadrado. En nuestro análisis univariante encontramos diferencias significativas en los márgenes oncológicos, el estadio patológico, el estadio ganglionar, estadio clínico los grupos de Gleason según la OMS, la invasión perineural de la pieza, y la recidiva PSA >0,4 ng/ml o >0,2 ng/ml con el sesgo interpretativo de nuestro intervalo de seguimiento y sus diferencias evidenciadas según la técnica.

Tabla 15: Estudio analítico de variables cualitativas según tipo de Prostatectomía; Márgenes oncológicos

P < 0,001	Abierta (%)	Laparoscópica (%)
Negativos	81 (55,9)	149 (77,6)
Positivos	64 (44,1)	43 (22,4)

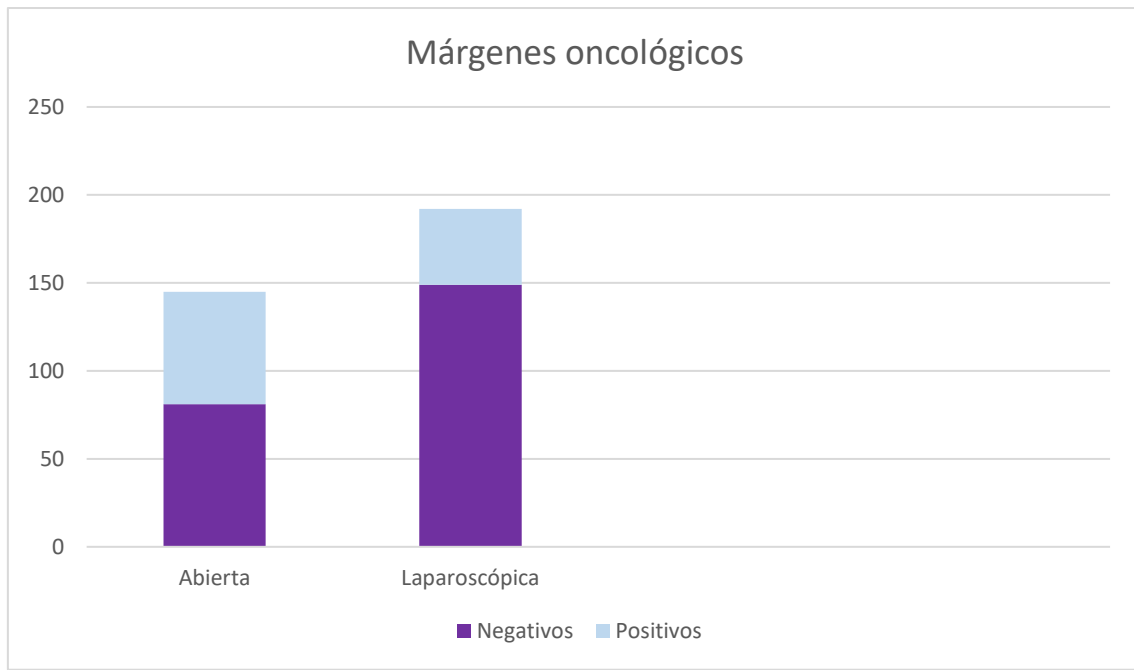


Figura 1: Representación de la tabla 15 (frecuencias)

Tabla 16: Estudio analítico de variables cualitativas según tipo de Prostatectomía; Márgenes glandulares

P=0,121	Abierta (%)	Laparoscópica (%)
Negativos	70 (48,3)	76 (39,6)
Positivos	75 (51,7)	116 (60,4)

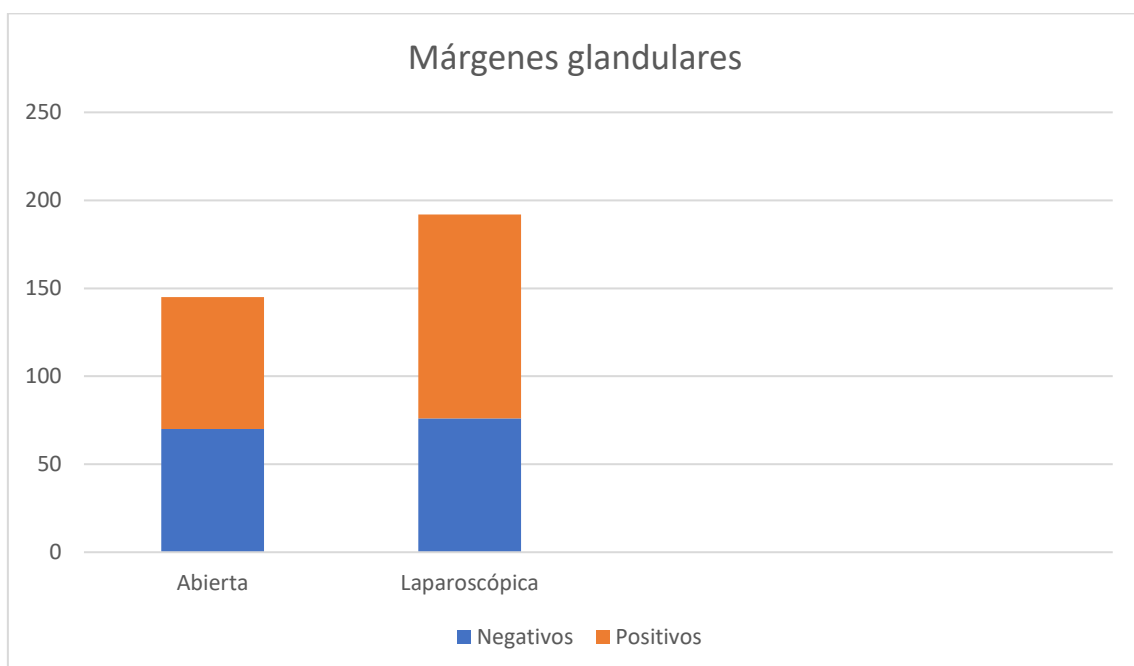


Figura 2: Representación de la tabla 16 (frecuencias)

Tabla 17: Estudio analítico de variables cualitativas según tipo de Prostatectomía; Estadio patológico

$P < 0,001$	Abierta (%)	Laparoscópica (%)
pT2	85 (59,9)	149 (80,1)
pT3	57 (40,1)	37 (19,9)

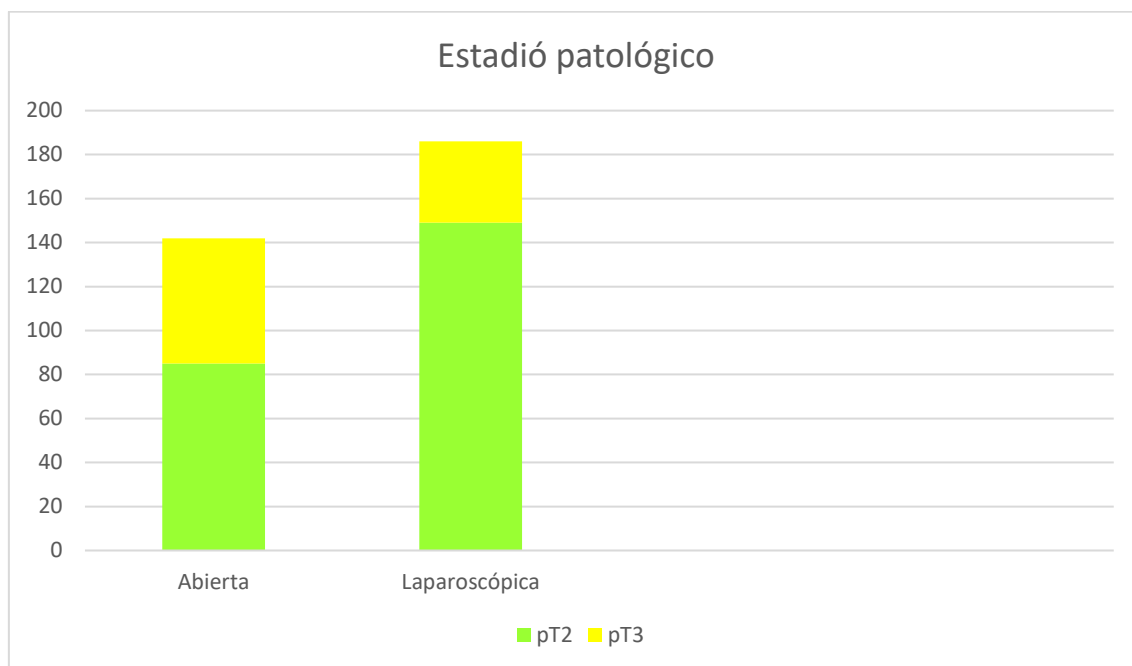


Figura 3: Representación de la tabla 17 (frecuencias)

Tabla 18: Estudio analítico de variables cualitativas según tipo de Prostatectomía; Estadio ganglionar

$P < 0,001$	Abierta (%)	Laparoscópica (%)
Nx	49 (33,6)	185 (96,4)
N0	84 (57,5)	7 (3,6)
N1	13 (8,9)	0 (0,00)

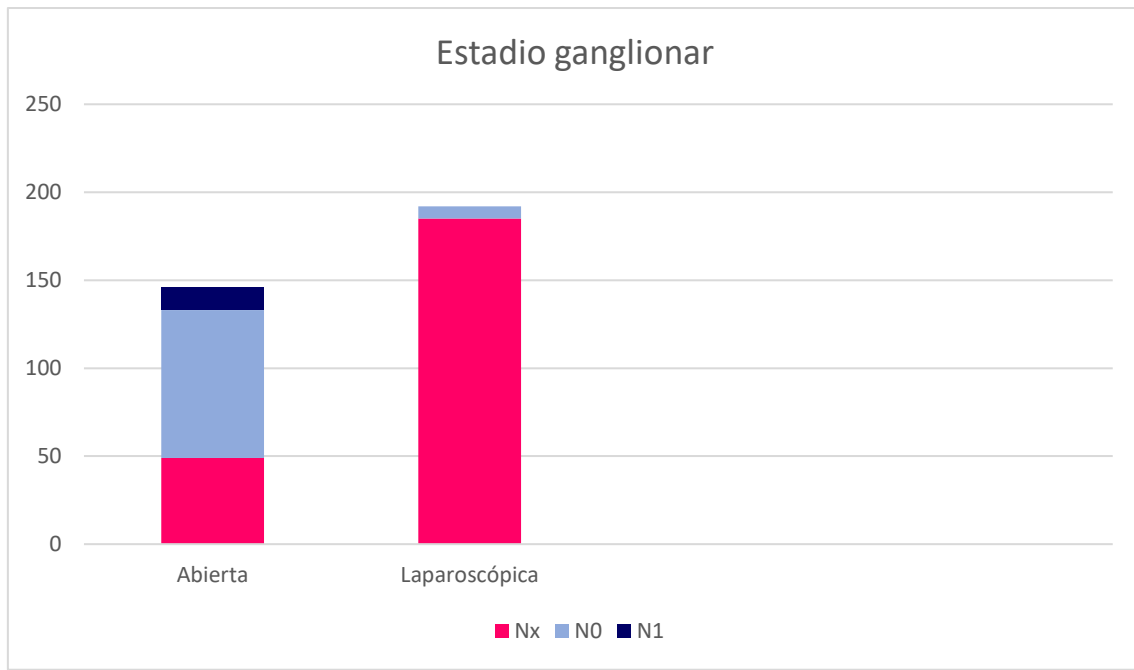


Figura 4: Representación de la tabla 18 (frecuencias)

Tabla 19: Estudio analítico de variables cualitativas según tipo de Prostatectomía; Grupos de Gleason según la OMS (WHO)

$p < 0,001$	Abierta (%)	Laparoscópica (%)
G1: Gleason ≤ 6	37 (26,03)	89 (47,34)
G2: Gleason 7 (3+4)	52 (35,61)	78 (41,89)
G3: Gleason 7 (4+3)	29 (20,42)	15 (7,9)
G4: Gleason 8	6 (4,2)	3 (1,59)
G5: Gleason 9 y 10	18 (12,67)	3 (1,59)

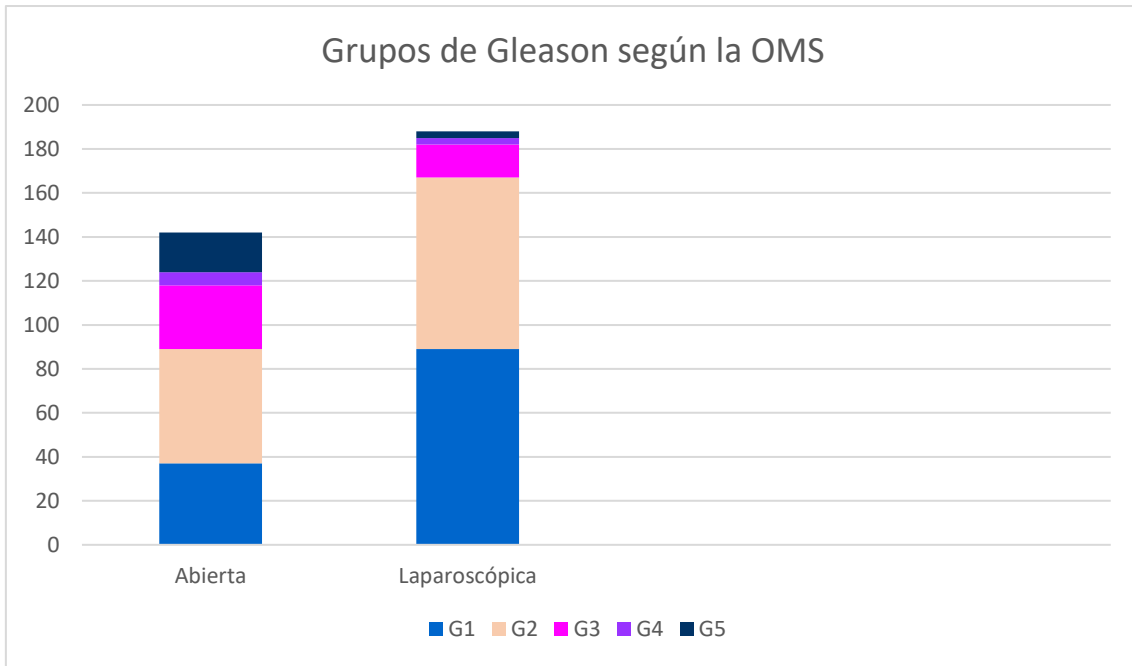


Figura 5: Representación de la tabla 19 (frecuencias)

Tabla 20: Estudio analítico de variables cualitativas según tipo de Prostatectomía; Estadío clínico

p=0,017	Abierta (%)	Laparoscópica (%)
cT1	98 (69,5)	153 (82,3)
cT2	42 (29,8)	33 (17,7)
cT3	1 (0,7)	0 (0)

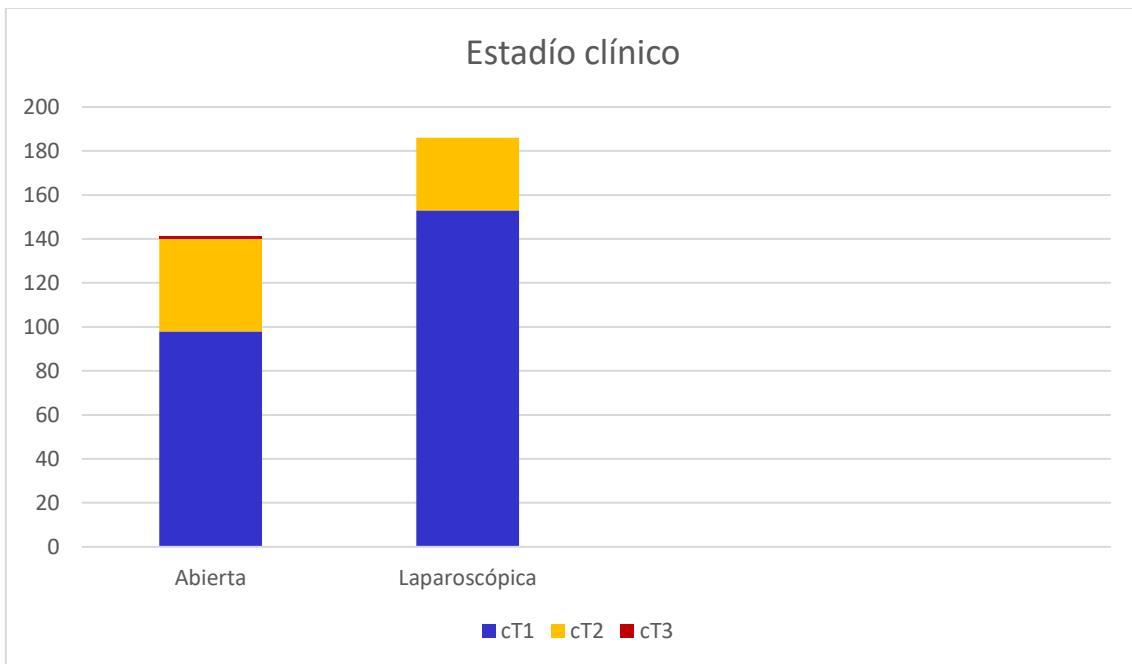


Figura 6: Representación Tabla 20 (frecuencias)

Tabla 21: Estudio analítico de variables cualitativas según tipo de Prostatectomía; Reingresos en los primeros 30 días

P=1,000	Abierta (%)	Laparoscópica (%)
No	136 (93,2)	179 (93,2)
Si	10 (6,8)	13 (6,8)

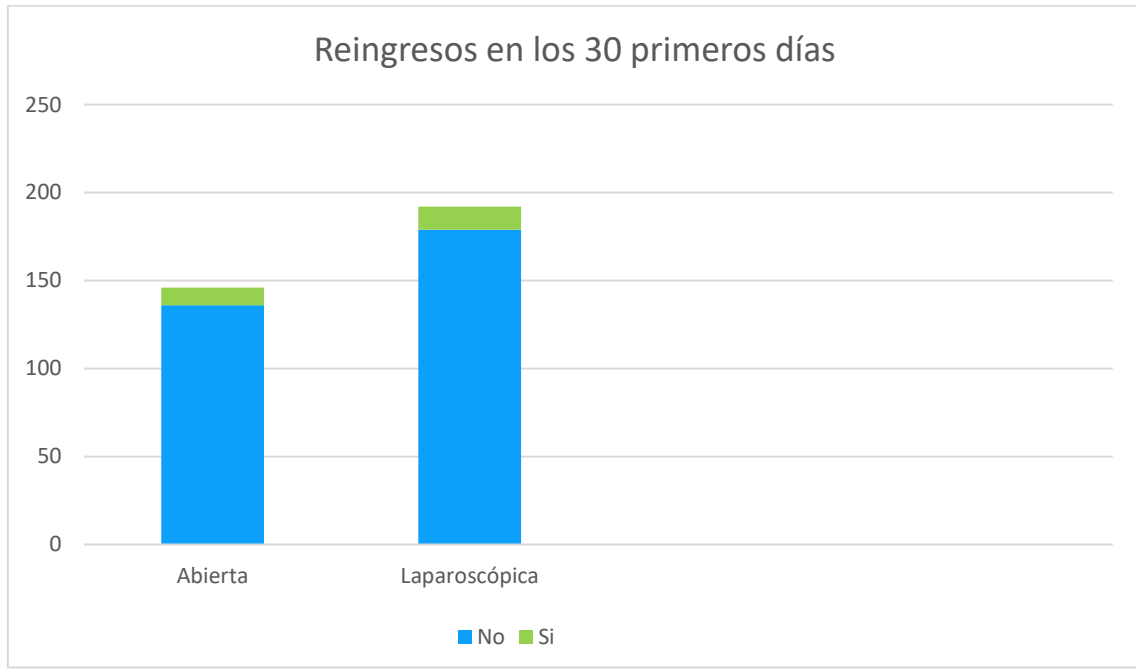


Figura 7: Representación Tabla 21 (frecuencias)

Tabla 22: Estudio analítico de variables cualitativas según tipo de Prostatectomía: Recidiva PSA>0,4

p=0,002	Abierta (%)	Laparoscópica (%)
No	126 (86,3)	184 (95,8)
Si	20 (13,7)	8 (4,2)

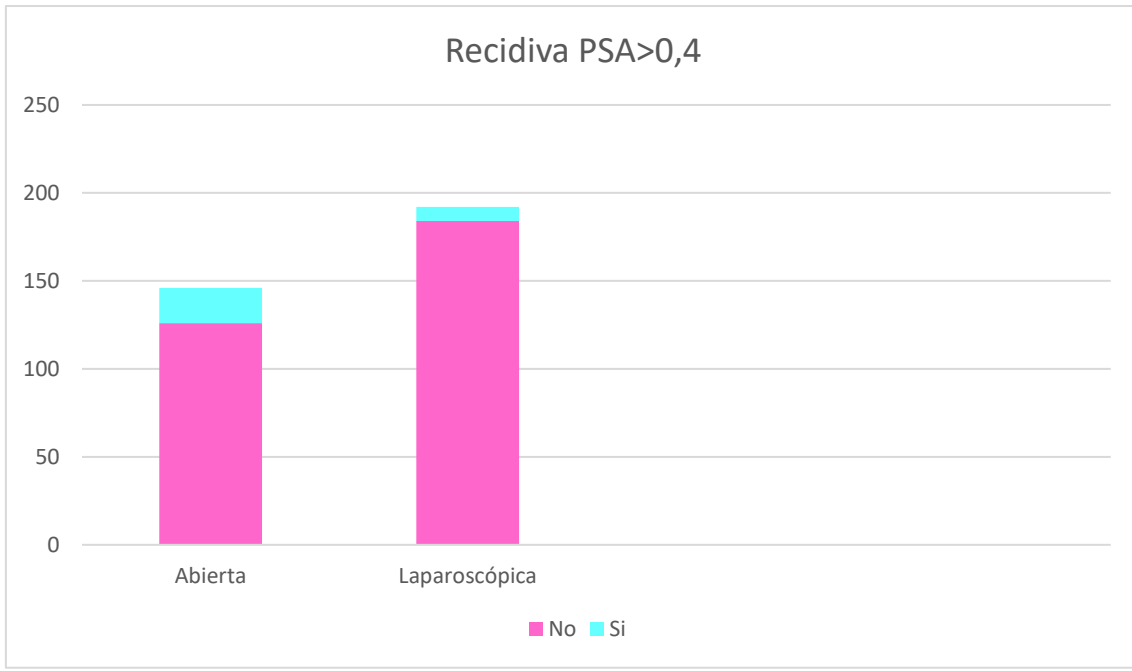


Figura 8: Representación de la tabla 22 (frecuencias)

Tabla 23: Estudio analítico de variables cualitativas según tipo de Prostatectomía; Recidiva PSA > 0,2

$p < 0,001$

	Abierta (%)	Laparoscópica (%)
No	118 (80,8)	180 (93,8)
Si	28 (19,2)	12 (6,2)

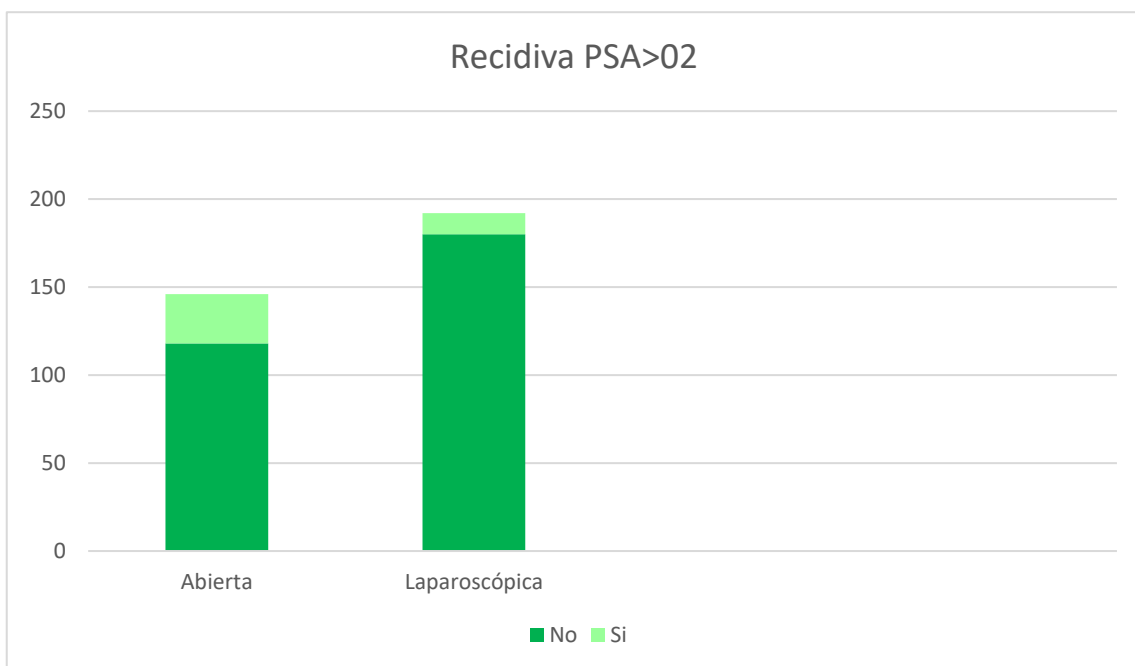


Figura 9: Representación de la tabla 23 (frecuencias)

Tabla 24: Estudio analítico de variables cualitativas según tipo de Prostatectomía; Invasión vascular de la pieza

P=0,083	Abierta (%)	Laparoscópica (%)
No	135 (93,8)	188 (97,9)
Si	9 (6,2)	4 (2,1)

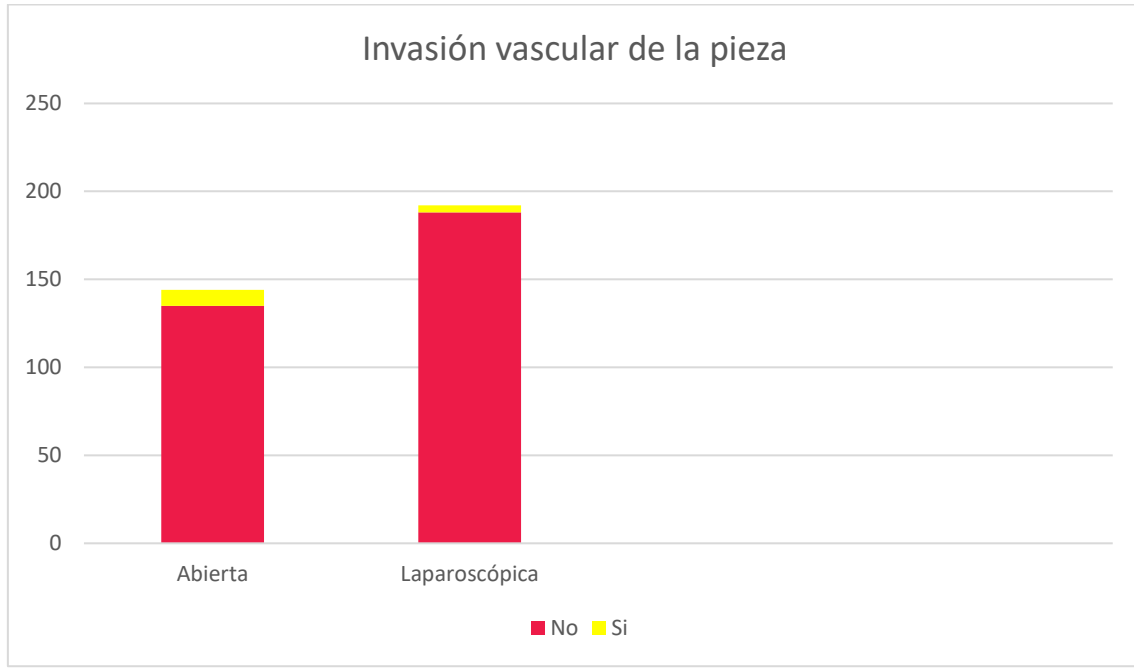


Figura 10: Representación de la tabla 24

Tabla 25: Estudio analítico de variables cualitativas según tipo de Prostatectomía; Invasión perineural de la pieza

p=0,034	Abierta (%)	Laparoscópica (%)
No	37 (25,7)	71 (37,0)
Si	107 (74,3)	121 (63)

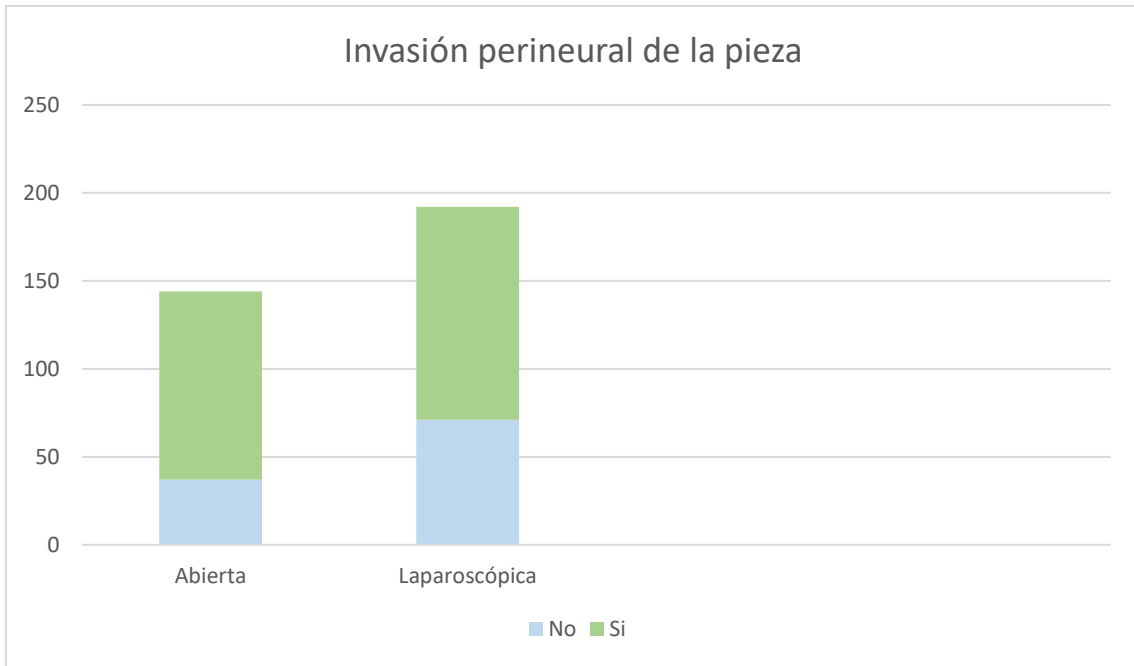


Figura 11: Representación de la tabla 25

4.3 REGRESIÓN LOGÍSTICA

En la Tabla 26 y la Tabla 27 mostramos la relación existente entre las variables independientes; edad, tipo Prostatectomía, estadio patológico pT3, estadio patológico N0, estadio ganglionar N1, Gleason suma pieza, volumen tumoral, estadio clínico cT2, estadio clínico cT3, tamaño próstata, PSA pre-biopsia, peso pieza, Hb-preoperatorio, invasión vascular pieza e invasión perineural pieza con las variables márgenes oncológicos y reingresos.

4.3.1 Márgenes oncológicos

Tabla 26: Regresión logística; Márgenes oncológicos

	Odds Ratio	IC 95% para Odds Ratio Inferior-Superior	Nivel de sign.
Edad (años)	,996	,950-1,044	,859
Tipo Prostatectomía (Ref. Abierta)			
• Laparoscópica	,522	,258-1,058	,071
Estadio clínico (ref: cT1)			
• cT2	1,240	,630-2,441	,534
• cT3	,000	,000	1,000
Tamaño próstata ECOTRcc	1,012	,992-1,032	,247
PSA pre-biopsia (ng/ml)	1,012	,966-1,060	,613
Estadio patológico (Ref: pT2)			
• pT3	1,341	,682-2,636	,395
Estadio ganglionar (Ref: NX)			
• N0	1,476	,658-3,314	,345
• N1	,484	,079-2,954	,432
Gleason suma pieza	1,145	,737-1,779	,547
Volumen tumoral (cc)	1,122	1,012-1,243	,028
Peso pieza (g)	,974	,953-996	,022
Hb-preoperatorio	,965	,764-1,218	,764
Invasión vascular pieza	2,585	,505-13,226	,254
Invasión perineural pieza	,743	,375-1,475	,396
Constante	,984		

4.3.2 Reingresos en los 30 primeros días

Tabla 27: Regresión logística; Reingresos en los 30 primeros días

	Odds Ratio	IC 95% para Odds Ratio Inferior-Superior	Nivel de sign.
Edad (años)	1,038	,936-1,150	,482
Tipo Prostatectomía (Ref. Abierta):			
• Laparoscópica	,960	,211-4,362	,958
Estadio patológico (Ref. pT2)			
• pT3	,250	,031-2,011	,192
Estadio ganglionar (Ref. Nx)			
• N0	2,522	,442-14,381	,298
• N1	5,326	,192-147,372	,323
Gleason suma pieza	,971	,409-2,305	,947
Volumen tumoral (cc)	1,043	,932-1,166	,464
Estadio clínico (Ref: cT1)			
• cT2	,167	,016-1,710	,131
• cT3	,000	,000	1,000
Tamaño próstata ECOTRcc	,987	,951-1,025	,497
PSA pre-biopsia (ng/ml)	,784	,611-1,005	,055
Peso pieza (g)	1,019	,981-1,058	,338
Hbpreoperatorio (g/dl)	,780	,476-1,277	,323
Invasión vascular pieza	10,351	1,279-83,754	,028
Invasión perineural pieza	,507	,137-1,872	,308
Constante	1,187		

4.4 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

En nuestro análisis univariante mediante curvas de Kaplan Meyer encontramos diferencias significativas ($p < 0,05$) entre la Prostatectomía radical abierta y la laparoscópica en las dos variables a investigar, tiempo a recidiva PSA $> 0,4$ ng/ml y tiempo a recidiva PSA $> 0,2$ ng/ml.

4.4.1 Tiempo a recidiva PSA $> 0,4$ ng/ml

Test de Log Rank: $p = 0,004$

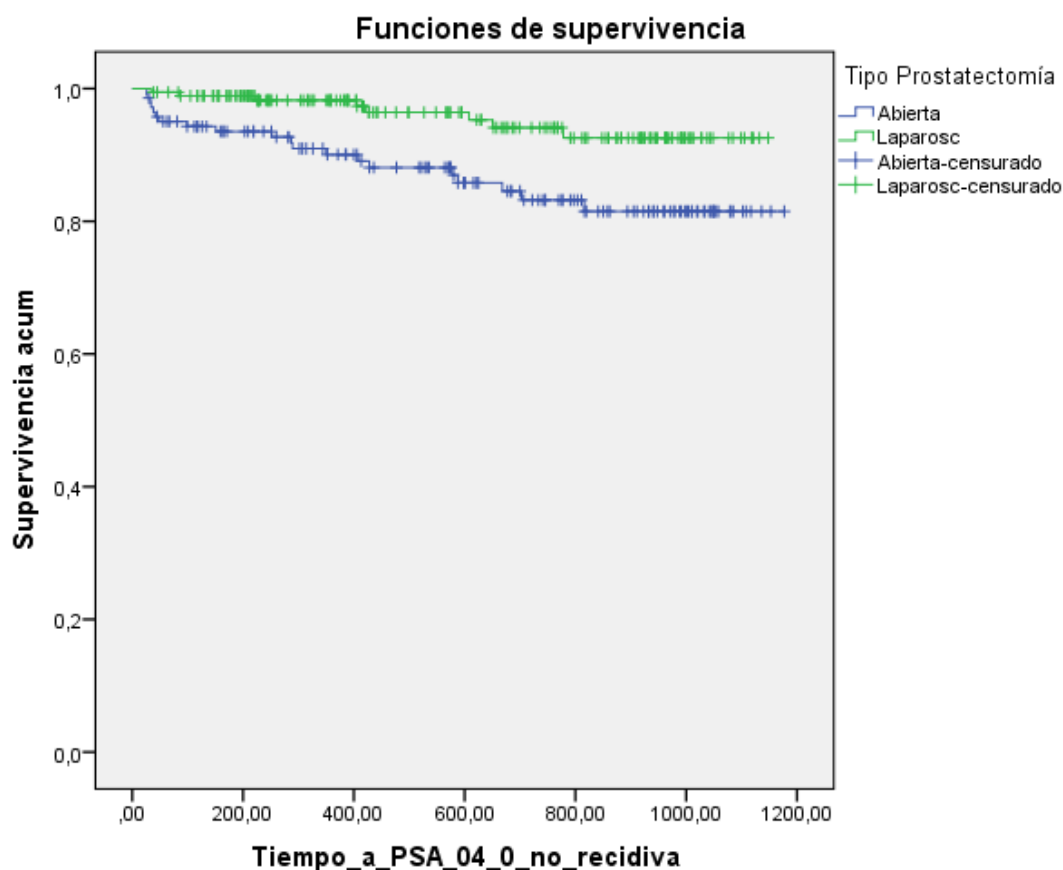


Figura 12: Curvas de Kaplan Meier; Tiempo a recidiva PSA $> 0,4$

4.4.2 Tiempo a recidiva PSA >0,2 ng/ml

Test de Log Rank: $p=0,001$

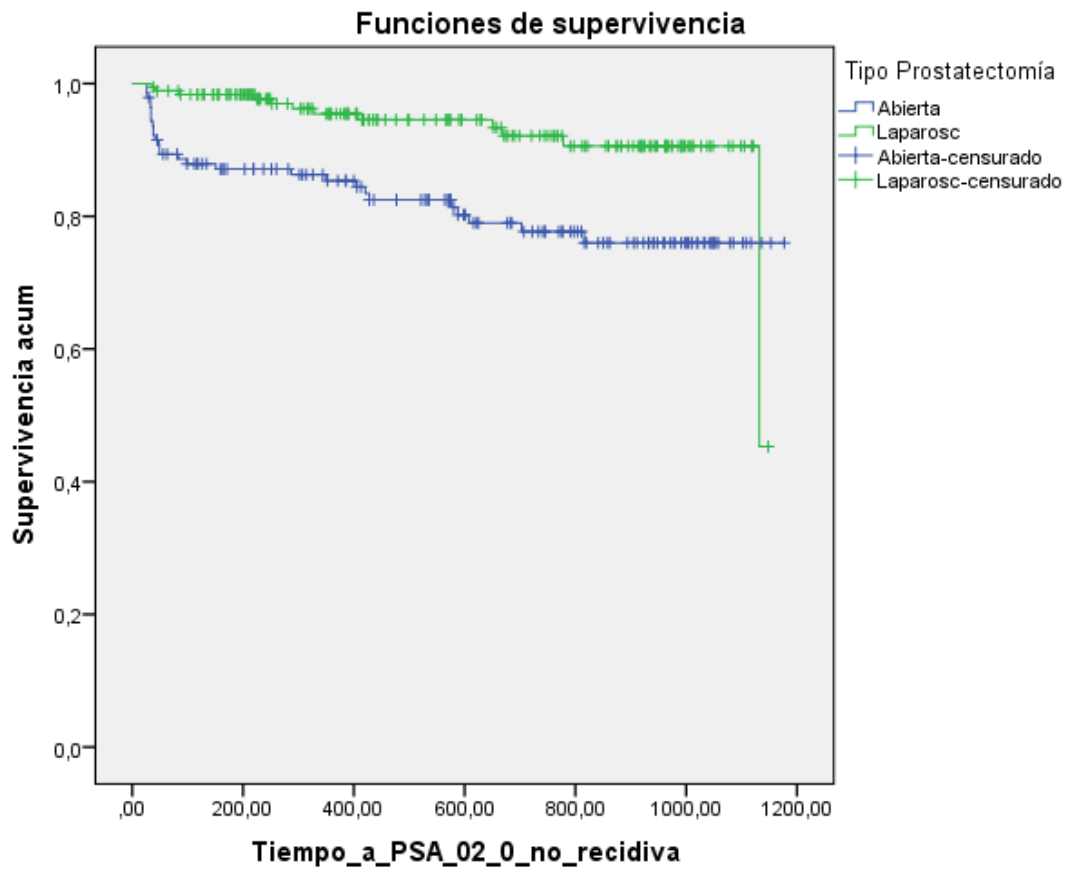


Figura 13: Curvas de Kaplan Meier; Tiempo a recidiva PSA>0,2

4.5 REGRESIÓN DE COX

Analizamos en la Tabla 28 la relación entre todas las variables de nuestra serie con el tiempo a recidiva PSA >0,4 ng/ml y, en la Tabla 30, tiempo a recidiva PSA >0,2 ng/ml, mostrando en una segunda tabla (Tabla 29 y Tabla 31) las variables que significativamente producen cambio sobre las variables principales y su impacto real en la recidiva.

4.5.1 Tiempo a PSA >0,4

Tabla 28: Regresión de Cox para todas las variables en relación a Tiempo a PSA >0,4

	Hazard Ratio	IC 95% Inferior-Superior	Nivel de sig.
Edad	1,036	,954-1,124	,405
Estadio patológico	,518	,164-1,644	,265
Estadio ganglionar (Ref: Nx)			
• NO	,271	,034-2,158	,217
• N1	,200	,033-1,217	,081
Volumen tumoral	1,042	,980-1,107	,192
PSAD	9,186	,022-3855,635	,472
PSA pre-biopsia	,981	,847-1,137	,802
HB postoperatorio	1,025	,759-1,384	,874
Peso pieza	,991	,961-1,022	,561
Grupo 1 Gleason Pz OMS	,000	,000	,987
Grupo 2 Gleason Pz OMS	,319	,057-1,794	,195
Grupo 3 Gleason Pz OMS	,338	,077-1,493	,152
Grupo 4 Gleason Pz OMS	,595	,122-2,908	,522
Grupo 5 Gleason Pz OMS	4,998	,642-38,912	,124
Invasión vascular pieza	1,283	,194-8,466	,796
Invasión perineural pieza	2,883	,838-9,916	,093
Tipo Prostatectomía (Ref: Laparoscópica)			
• Abierta	1,397	,386-5,060	,611
Márgenes oncológicos (Ref: Positivos)	,362	,138-,948	,039
• Negativos			
Márgenes glandulares	,466	,147-1,474	,194

Tabla 29: Regresión de Cox por pasos en relación a Tiempo a PSA >0,4

	Hazard Ratio	IC 95%	Nivel de Sig.
Estadio ganglionar (Ref: Nx)			
• N0	,142	,048-,419	,000
• N1	,180	,057-,574	,003
Márgenes Oncológicos (Ref: Positivos)			
• Negativos	,265	,110-,634	,003

4.5.2 Tiempo a PSA >0,2

Tabla 30: Regresión de Cox para todas las variables en relación a PSA>0,2

	Hazard Ratio	IC 95% Inferior-Superior	Nivel de Sig.
Edad	1,040	,968-1,116	,283
Estadio patológico	,424	,166-1,084	,073
Estadio ganglionar N0	,367	,055-2,462	,302
Estadio ganglionar N1	,268	0,48-1,482	,131
Volumen tumoral	1,016	,965-1,069	,553
PSAD	10,535	,088-1256,673	,334
PSAprebiopsia	,994	,891-1,110	,921
HBpostoperatorio	,925	,728-1,176	,526
Peso pieza	1,001	,978-1,025	,934
Grupo 1 Gleason Pz OMS	,000	,000	,982
Grupo 2 Gleason Pz OMS	,151	,039-,583	,006
Grupo 3 Gleason Pz OMS	,181	,059-555	,003
Grupo 4 Gleason Pz OMS	,223	,058-,859	,029
Grupo 5 Gleason Pz OMS	1,912	,314-11,645	,482
Invasión vascular pieza	1,711	,294-9,974	,550
Invasión perineural pieza	2,678	,928-7,730	,068
Tipo prostatectomía	1,363	,482-3,855	,559
Márgenes oncológicos	,379	,169-,848	,018
Márgenes glandulares	,471	,179-1,242	,128

Tabla 31: Regresión de Cox por pasos en relación a PSA>0,2

	Hazard Ratio	IC 95%	Nivel de Sig.
Grupo 1 Gleason Pz OMS	,000	,000	,980
Grupo 2 Gleason Pz OMS	,194	,073-,516	,001
Grupo 3 Gleason Pz OMS	,191	,077-,472	,000
Grupo 4 Gleason Pz OMS	,233	,073-,742	,014
Grupo 5 Gleason Pz OMS	,704	,154-3,220	,651
Márgenes Oncológicos	,351	,168-,735	,005
(Ref: Positivos)			
• Negativos			

5 DISCUSIÓN

El manejo del cáncer de próstata ha sufrido grandes variaciones en los últimos 30 años. La inclusión del PSA, a mediados de 1980[21], supuso un incremento en el número de diagnósticos y una revolución en la detección de tumores órgano-confinados[22].

Sin embargo, el screening poblacional del cáncer de próstata sigue siendo uno de los temas con más controversia en el ámbito urológico. Una revisión de la Cochrane de 2014[23] determinó que, el screening poblacional, se relacionaba con un incremento en la incidencia de cáncer y un aumento de la detección de tumores más localizados y menos avanzados, pero, no se percibió beneficio en la supervivencia global ni en la supervivencia cáncer específica tras 13 años de seguimiento. Además, el screening se relacionó con sobre-diagnóstico y sobre-tratamiento.

En mitad de esta controversia, el diagnóstico de presunción del cáncer de próstata se hace, en la mayoría de las ocasiones, mediante tacto rectal sospechoso o PSA elevado. Siendo, como variable independiente, mejor predictor el PSA, cuya rentabilidad aumenta si lo asociamos a otros datos como la fracción de PSA libre o el PSAD[8]. Este diagnóstico de presunción nos llevará, posteriormente, a la realización de una biopsia de próstata mediante la cual realizaremos el diagnóstico de confirmación.

Ante el paradigma que nos encontramos, el cáncer de próstata ha sufrido una gran evolución en su tratamiento, ya sea con intención curativa o en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado.

Las decisiones referentes al tipo de tratamiento a escoger, se basarán en la estadificación clínica realizada mediante:

1. Tacto rectal: Se emplea para determinar si la lesión es palpable y si se asocia con extensión de la enfermedad local[24].

La probabilidad de encontrar cáncer en la biopsia es mayor en aquellos pacientes con un tacto rectal positivo comparados con aquellos que presentan un tacto rectal normal. Encontrando un número

significativamente mayor de cáncer de próstata con Gleason >7 en pacientes con la combinación PSA \geq 7 ng/ml y tacto rectal sospechoso[25].

2. PSA: A pesar de la polémica sobre la relación del mismo con el volumen tumoral, se asocia directamente con el estadio patológico y la extensión del tumor. No pudiendo ser utilizado exclusivamente con precisión para establecer la extensión de la enfermedad en un paciente individual[26].
3. Hallazgos de la biopsia con aguja: El grado histológico, medido mediante la estadificación de Gleason, es el hallazgo más importante.

Tabla 32: Grados de Gleason según la OMS

Puntuación Gleason	Grupo
≤ 6 (3+3 o 3+2 o 2+3 o 2+2)	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 o 3+5 o 5+3)	4
9-10	5

4. Estudios radiológicos.

La NCCN[27], además, ha desarrollado varias categorías de grupos de riesgo que se basan en el nivel de PSA, los hallazgos histopatológicos de la biopsia y el estadio clínico.

Según el riesgo pronóstico, dividimos el cáncer de próstata en:

1. Riesgo muy bajo:
 - El tumor no es palpable en el tacto rectal y no puede ser observado mediante estudios radiológicos, pero fue detectado mediante biopsia por aguja (cT1c).
 - El PSA es inferior a 10 ng/ml.
 - Gleason es ≤ 6 .
 - Menos de 3 cilindros de la biopsia afectados con menos del 50% de tumor en cada cilindro
 - PSAD < 0,15 ng/ml/ml

2. Riesgo bajo:
 - cT1-T2a
 - Gleason ≤ 6
 - PSA inferior a 10 ng/ml
3. Riesgo intermedio
 - cT2b-T2c ó
 - Gleason 7 ó
 - PSA 10-20 ng/ml
4. Riesgo alto
 - cT3a ó
 - Gleason 8-10 ó
 - PSA >20 ng/ml
5. Riesgo muy alto
 - cT3b-T4 ó
 - Gleason primario 5 ó
 - Más de 4 cilindros con Gleason 8-10
6. Metastásico
 - Cualquier T, N1 ó
 - Cualquier T, N y M1

Ante esta diferenciación del tipo de tumor según el riesgo, derivamos a nuestro paciente a la técnica, elegida por un comité de expertos, de la que más se ve beneficiado.

Actualmente disponemos de diferentes estrategias con intención curativa: la cirugía, la radioterapia y la vigilancia activa.

Cabe destacar el papel de la vigilancia activa tras el crecimiento de número de diagnósticos de cáncer de próstata, que mantiene una actitud conservadora y que protege al paciente de los riesgos derivados de una intervención que podría no ser necesaria. Empleamos la vigilancia activa en aquellos pacientes clasificados de bajo riesgo con estadio clínico cT1-T2b, Gleason 6 y PSA \leq 10. No estando probado su beneficio en tumores de riesgo intermedio Gleason 6 o Gleason 7[28]. De esta manera, evitamos

el sobre tratamiento de aquellos pacientes que nunca morirían de cáncer de próstata a pesar de tener tumor en la glándula (la mortalidad de cáncer de próstata diagnosticado, pero no tratado, con un Gleason 5-7 puede ser tan baja como un 7% tras 15 años de seguimiento[29]), posponiendo el tratamiento activo para aquellos casos en los que fuera necesario.

En nuestro ámbito hospitalario, el servicio de Urología del H.U.M.S., el tratamiento con intención curativa más ofertado es la Prostatectomía radical. Como ya nombramos en la introducción, en nuestra comunidad autónoma no disponemos de la técnica más novedosa, la Prostatectomía radical robótica. De esta manera, las dos técnicas utilizadas son la Prostatectomía radical abierta y la Prostatectomía radical laparoscópica.

Aunque las indicaciones de una y otra no están muy claras, los criterios de inclusión en nuestro servicio en cada una de ellas pasan por la clasificación de la NCNN del riesgo. Siendo las de mayor riesgo subsidiarias de Prostatectomía radical abierta.

5.1 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

5.1.1 Estadística descriptiva

En el análisis general (Tabla 1), de los 338 pacientes que hemos estudiado, lo que vemos es que, en líneas generales, los pacientes de una u otra técnica, son pacientes jóvenes, (con una media en torno a 64 años de edad) y que no están mucho tiempo ingresados (6 días de media, mediana 5 días).

Respecto al estadio clínico (Tabla 3) el 76% han sido T1, evidenciando el buen estado pronóstico derivado del screening.

Los volúmenes tumorales son volúmenes bajos, con una mediana de 1,5 a 2cc, y las próstatas no son demasiado grandes, alrededor de 50cc. Los pacientes, lógicamente, suelen tener cánceres de próstata localizados y, por ese motivo, suelen presentar unas medianas de PSA pre-biopsia de 6,3 ng/ml y PSAD de 0,15 ng/ml/ml.

Entran en quirófano con un buen status performance, hemoglobina en torno a 15 g/dl y, cuando les damos de alta, la hemoglobina de recuperación se sitúa en torno a 11 g/dl. Ha habido sangrado, pero esto no les limita para sus actividades básicas de la vida diaria.

El tiempo operatorio suele ser cercano a 4 horas, contando con una mediana de 230 min, y disponemos de unos buenos seguimientos de la serie, una mediana de seguimiento cerca de 600 días, por tanto de casi 2 años. Esta serie, que bien sabemos que es joven por estar comprendida entre 2014-2016, presenta pues en su 50% esos 2 años de seguimiento, hasta Mayo de 2017.

El tiempo a la recidiva en el caso de los pacientes en los que utilizamos el criterio de recidiva PSA >0,4 ng/ml está en torno a 290 días, con un 50% de las recidivas estando comprendidas en el primer año tras la cirugía y, en aquellos que utilizamos el criterio recidiva PSA >0,2 ng/ml, criterio mucho más exigente, está en 83 días, lo que viene a ser en torno a 3 meses. Obviamente a 0,2 ng/ml es anterior que a 0,4 ng/ml pues pasan antes por el 0,2 que por el 0,4, desde un punto formal.

Del conjunto de pacientes de nuestro estudio (Tabla 2), el 43% fueron sometidos a Prostatectomía radical abierta y el 57% a Prostatectomía radical laparoscópica, siendo más predominante la técnica laparoscópica. Consecuencia principal de que en el momento epidemiológico actual los pacientes son de mejor pronóstico y en etapas más incipientes de diagnóstico, siendo éstos los que sufren el sesgo de ser derivados a la laparoscopia. Los pacientes más avanzados suelen ir a la cirugía abierta, en líneas generales, en un abordaje pretendidamente más radical.

Respecto a la frecuencia de márgenes oncológicos (Tabla 4) tenemos un 32% de márgenes oncológicos positivos, en torno a lo observado en todas las grandes series, sin diferenciar por técnica. Y, en cuanto a los márgenes glandulares (Tabla 5), vemos que hay un 56% de pacientes con márgenes positivos, como consecuencia del manejo/movilización intraoperatorios de la próstata. Este dato es un dato que habitualmente no se contempla en las series, pero que a nosotros nos ha parecido interesante.

Sobre los grupos pronóstico de la OMS según el grado de Gleason (Tabla 6), mayoritariamente son pacientes del grupo pronóstico 1 o 2 con Gleason ≤ 6 o 7 (3+4), que totalizan el 80% de los pacientes prostatectomizados. Hay, anecdóticamente, algún Gleason 9-10 y algún Gleason 8, no superando en total el 9% de los pacientes. Son pacientes que constituirían pacientes de alto riesgo pero que formalmente tenemos la evidencia de que están localizados.

En cuanto a la recidiva de PSA, apenas un 8% en el tiempo de seguimiento han tenido un PSA $>0,4$ ng/ml (Tabla 12), mientras que en el PSA $>0,2$ ng/ml (Tabla 13) han sido un 12% de los pacientes, constituyendo índices de recidiva francamente bajos. Si utilizamos el criterio de PSA $>0,4$ ng/ml, el 91% de los pacientes de nuestra serie de 338 han sido curados durante este tiempo de seguimiento con la Prostatectomía, ya sea abierta o laparoscópica, como tratamiento en exclusiva. En este punto hemos de tener presente que nuestro seguimiento máximo es de 3 años, y por ello debemos contemplar que las recidivas son conceptualmente “precoces” y por ello previsiblemente sistémicas/a distancia; siendo éste el análisis que debe primar. Por decirlo de otro modo, el posible impacto local, del estadio patológico, o de la radicalidad local de la técnica (existencia de márgenes oncológicos) posiblemente no es interpretable con un seguimiento inferior a estos 3 años.

Los estadios patológicos (Tabla 7) son mayoritariamente pT2, en el 71% de los casos, y el status ganglionar (Tabla 8) es desconocido en el 70% de los casos, ya que no se ha aplicado una linfadenectomía por protocolo, sólo siendo aplicada a los de alto riesgo. De los sometidos a linfadenectomía, 104 (91+13) apenas 13 (10%) han tenido una afectación ganglionar.

No ha habido muchos reingresos en el post-operatorio inmediato (Tabla 11), entendiendo como tal los 30 primeros días tras el alta, apenas un 7% de los pacientes.

La invasión vascular de la pieza (Tabla 9) es algo muy poco frecuente, se suele asociar a afectación linfática, en un 4% de los casos. Mientras que la perineural (Tabla 10), que es más frecuente y se asocia más a extensión local (estadios pT3), ha ocurrido en un 68% de los casos.

5.1.2 Estudio analítico

Desde un punto de vista más propio de lo que es nuestro estudio, cuando intentamos enfrentar o comparar las dos técnicas quirúrgicas por las diferentes variables a estudio hemos observado algunas diferencias (Tabla 14).

Respecto a la edad no hay diferencias entre ellas, ambas se corresponden a ese patrón de varón joven de 64 años sin diferencias significativas en su desarrollo.

El tiempo operatorio sí que es diferente. En la abierta tenemos una mediana de 200 minutos y en la laparoscópica, 255. Estamos hablando de, prácticamente, una hora más en las laparoscópicas que en las abiertas que, si además tenemos en cuenta que las abiertas muchas de ellas se acompañan de linfadenectomía, realmente estamos objetivando que incluso ante un desarrollo quirúrgico más exigente los tiempos quirúrgicos son más favorables a la técnica abierta.

En la estancia hospitalaria, sin embargo, se invierten los términos. De modo que la Prostatectomía laparoscópica tiene una mediana de 4 días de estancia frente a la abierta que habitualmente cuenta con 2 días más estancia hospitalaria.

No hemos encontrado diferencias en el tamaño prostático, pero sí en el PSA pre-biopsia en favor de la laparoscópica. PSAs más bajos, en torno a 6 frente a alrededor de 7 en las abiertas, evidenciando nuevamente una selección de pacientes para Prostatectomía laparoscópica con PSAs más bajos que en la abierta.

Los PSAD, al contrario, se equilibran, y los volúmenes tumorales favorecen nuevamente a la laparoscopia, vinculado a que son pacientes de mejor pronóstico, volúmenes en torno a 1cc frente a la mediana de 2 de las abiertas.

El estadio clínico (Tabla 20) también presenta diferencias significativas debido a que T1 son el 80% de las laparoscópicas mientras que solo son el 70% de las abiertas.

En cuanto al tiempo de seguimiento sí que hemos tenido diferencias entre las dos técnicas en los tiempos de seguimiento de los PSA. Tenemos más seguimiento en las abiertas que en las laparoscópicas, en torno a 140 días, sin mayor relevancia. Posiblemente debido a que en 2014 se hacían más abiertas mientras que en el 2016 se

han hecho más prostatectomías laparoscópicas. Contando, entonces, con menos tiempo de seguimiento.

Sin embargo, encontramos diferencias significativas en cuanto al sangrado quirúrgico y las consecuencias que este tiene a posteriori. La hemoglobina pre operatoria es idéntica en ambos grupos mientras que la post operatoria es mejor, casi 2 puntos mejor, 11,8 g/dl en el grupo de las laparoscópicas frente a 10,4 g/dl en el grupo de las abiertas. Lo cual evidencia que la Prostatectomía laparoscópica, por sus características técnicas, exige un menor sangrado, observándose en los controles clínicos de los pacientes.

Cuando observamos otro tipo de variables, las cualitativas, como el hecho de tener márgenes oncológicos (Tabla 15) en una u otra técnica, encontramos diferencias significativas. En las prostatectomías abiertas el 44% de los pacientes tenía márgenes oncológicos positivos mientras que en las laparoscópicas sólo lo tenían un 22%. Es decir, la mitad de los pacientes por cirugía laparoscópica tienen márgenes oncológicos frente a la cirugía abierta. Planteando, de esta manera, dos hipótesis: los tumores son de peor pronóstico, más grandes y más localmente avanzados en la abierta que condiciona una mayor afectación de márgenes, y/o la técnica laparoscópica, por su manera de manejo, puede tener un menor índice de márgenes oncológicos.

Los márgenes oncológicos están condicionados por el tipo de tumor en sí mismo y por dónde está ubicado mientras que los márgenes glandulares están condicionados por cómo se está manejando la próstata desde un punto de vista técnico. Vemos que no hay diferencias significativas entre ambas técnicas. De hecho (Tabla 16), un 52% de los pacientes abiertos tienen márgenes glandulares y un 60% de los laparoscópicos también los presentan. Con lo cual, los márgenes oncológicos más prevalentes lo serían no por la técnica quirúrgica sino porque son tumores más avanzados en la Prostatectomía abierta frente a la laparoscópica; en cualquier el análisis multivariante que veremos más adelante, debería equilibrar los posibles sesgos derivados del tipo de paciente que recibe una u otra técnica.

El estadio patológico (Tabla 17), nuevamente, es diferente. El 40% de las abiertas son pT3 y solo lo son un 20% de las laparoscópicas, por esa pre selección que hay en la

indicación. Ocurre lo mismo con el status glandular (Tabla 18), ninguna cirugía laparoscópica tiene un status glandular positivo, debido a que no se hacen linfadenectomías laparoscópicas (3%) y solo se hacen en casos seleccionados, por lo que es muy difícil que sean positivos.

Respecto al estado de Gleason (Tabla 19) como cabía esperar hay un patrón de mayor agresividad en las abiertas que en las laparoscópicas, condicionadas por la indicación de la abierta.

En cuanto a los reingresos en los 30 primeros días (Tabla 21) no hay ninguna diferencia, pero si las encontramos en cuanto a tener una recidiva de PSA $>0,4$ ng/ml (Tabla 22). Aproximadamente un tercio, entre unos y otros. Es decir, las abiertas tienen un 14% de recidiva en nuestra serie global mientras que las laparoscópicas un 4%. Pudiendo estar condicionado esto por el propio status oncológico del paciente sometido a la Prostatectomía radical abierta, más avanzado, o porque la técnica pudiera impactar en el control oncológico a posteriori. Si bien es cierto que la limitación de nuestro relativamente corto seguimiento inferior a 3 años, no puede permitir hacer inferencias a mayor intervalo sobre la posible recidiva local directamente relacionada con la técnica.

En cuanto a la recidiva a PSA $>0,2$ ng/ml (Tabla 23), sucede lo mismo, en 19% de las abiertas repunta el PSA por encima de 0,2 pero solo lo hace en el 6% de las laparoscópicas en nuestro estudio.

Casi hay significación en cuanto a la invasión vascular (Tabla 24). Un 6% de las abiertas la presentan frente a un 2% de laparoscópicas. Respecto a la invasión perineural (Tabla 25) hay diferencias significativas, un 74% de las abiertas frente a un 63% de las laparoscópicas.

5.1.3 Regresión logística

Hasta ahora todo ha sido análisis univariante. Hemos comparado una variable frente al hecho de ser una Prostatectomía abierta o laparoscópica y ver cuál es el comportamiento en nuestro entorno. Pero, realmente, la vida no es univariante, es

multivariante, muchos factores pueden estar interactuando, puede haber variables correlacionadas.

5.1.3.1 Márgenes oncológicos

Hemos decidido hacer un análisis de la existencia de márgenes oncológicos (Tabla 26) en nuestra serie y queremos ver que se asocia a una u otra técnica. Hemos hecho un análisis multivariante en el cual hemos introducido todas las variables para que ellas compitieran entre sí y nos mostraran, realmente, cuales están asociadas a tener o no un margen oncológico.

Es un análisis multivariante de regresión logística donde hemos introducido todas las variables: edad, tipo de cirugía, estadio patológico, estadio ganglionar, estadio clínico, Gleason de la pieza, volumen tumoral, el tamaño de la próstata, el PSA previo a la cirugía, la hemoglobina pre operatoria, la invasión vascular y perineural y el peso de la pieza quirúrgica.

De todas las variables introducidas, las únicas variables que estadísticamente han mostrado significación son: el volumen tumoral (a mayor volumen tumoral mayor posibilidad de tener márgenes oncológicos) y el peso de la pieza quirúrgica (a mayor peso menor riesgo de tener márgenes oncológicos), si bien la técnica laparoscópica parece mostrar una tendencia a la menor incidencia de márgenes que podría haber encontrado significación con un tamaño muestral superior.

En cuanto al peso de la pieza, lógicamente, protege. Las próstatas cuanto más grandes son presentan más dificultad de manejo, realizando entonces un manejo más radical, dejando los volúmenes tumorales incluidos en ese gran espesor prostático de la pieza quirúrgica.

5.1.3.2 Reingresos en los 30 primeros días

Respecto a los reingresos en los 30 primeros días (Tabla 27) el único elemento que hemos encontrado significativamente asociado es la invasión vascular de la pieza.

La invasión vascular de la pieza es poco frecuente y se asocia a afectación linfática.

La invasión vascular de la pieza se da en pacientes que tienen afectación linfática, siendo pacientes de alto riesgo en los que nos obligamos a hacer una linfadenectomía. Posiblemente la linfadenectomía, el linfocele y las complicaciones derivadas del linfocele condicionan esos reingresos.

Ninguna de las otras variables ha condicionado el aumento de los reingresos.

5.1.4 Análisis de supervivencia

Analizamos el tiempo a la recidiva, ya sea este PSA $>0,4$ (Figura 12), criterio más clásico, o PSA $>0,2$ (Figura 13), criterio más exigente que exige una confirmación posterior del valor).

Si hacemos un análisis univariante por Kaplan Meier, curvas de supervivencia, vemos que las prostatectomías laparoscópicas tienen una probabilidad de recidiva con PSA $>0,4$ ng/ml franca y, significativamente, inferior que los pacientes con Prostatectomía radical abierta. En torno a un 90% de supervivencia libre de recidiva bioquímica a 1200 días en el caso de la Prostatectomía radical laparoscópica frente a la abierta donde estaríamos alrededor de un 80%, con significación estadística.

Los datos en cuanto a PSA $>0,2$ ng/ml son similares, quizás un poco mayores en cuanto a la separación de ambas curvas. Las probabilidades son inferiores puesto que es más fácil tener un PSA $>0,2$ ng/ml que PSA $>0,4$ ng/ml, tanto en el caso de la abierta como en el caso de la laparoscópica.

5.1.5 Regresión de Cox

Este último análisis es univariante y, lo que queremos saber, es si la Prostatectomía radical abierta y la Prostatectomía laparoscópica protegen realmente oncológicamente de tener una recidiva independientemente de quien sea el paciente que sea operado por Prostatectomía radical abierta o laparoscópica.

Nuevamente nos hemos enfrentado a un análisis multivariante, en este caso, de regresión de Cox, ya que se trata de series temporales. Series en las que, como en el caso de los márgenes oncológicos, la variable resultado no es una variable si/no, pasa o no pasa, si no que la variable resultado es una variable como el PSA >0,4 ng/ml. No es -si/no, pasa o no pasa-, sino que es -si/no, pasa o no pasa- en el tiempo en el que yo he estudiado a mi paciente. Que a un paciente le haya ocurrido una recidiva bioquímica quiere decir que ha recidivado pero que a un paciente no le haya ocurrido no es una verdad absoluta, quizás no le haya ocurrido hasta el momento en el que yo tengo el seguimiento, pero sí le puede ocurrir más tarde.

Cuando hacemos el análisis multivariante, e introducimos todas las variables en el modelo, lo que vemos es que lo que realmente impacta en la recidiva bioquímica PSA>0,4 ng/ml (Tabla 28), en nuestro corto seguimiento (mediana de seguimiento de 2 años), son los márgenes oncológicos fundamentalmente y la afectación ganglionar.

Un paciente con márgenes oncológicos negativos tiene una Hazard Ratio de 0,36, es decir que, disminuye su riesgo de recidiva bioquímica un 64%.

Y, con respecto a nuestro objetivo de establecer si el tipo de Prostatectomía impacta o no, realmente hemos visto que la Prostatectomía radical abierta a priori supone un 40% de mayor riesgo de recidiva bioquímica, independientemente de su Gleason y de su estadio patológico, pero no es estadísticamente significativo a fecha actual.

Cuando pretendemos analizar que variables son las potentes respecto a la recidiva bioquímica (Tabla 29), vemos lo que cabía esperar. Las variables más potentes significativas, y que se apoderan de todas las demás, son el estadio ganglionar (aquellos pacientes que tienen un estadio ganglionar positivo tienen menor riesgo, impacto curativo en ellos) y los márgenes oncológicos (los que tienen unos márgenes negativos tienen menor riesgo).

En cuanto a la recidiva PSA>0,ng/ml (Tabla 30) encontramos situaciones similares en las que el Gleason (Tabla 31) se apodera un poco más como potencia predictiva, lo mismo que en la predicción por pasos hacia delante.

6 CONCLUSIONES

- En un análisis univariante según técnica quirúrgica encontramos diferencias significativas según la técnica en las variables: “tiempo operatorio”, “estancia”, “PSA pre biopsia”, “volumen tumoral”, “tiempo a último PSA”, “HB postoperatorio”, “márgenes oncológicos”, “estadio tumoral”, “estadio ganglionar”, “grupos de Gleason según la OMS”, “estadio clínico”, “recidiva a PSA >0,4 ng/ml”, “recidiva a PSA>0,2 ng/ml” e “invasión perineural”.
- En un análisis multivariante, las variables “peso de la pieza quirúrgica” y “volumen tumoral” son las únicas que inciden significativamente en la variable principal “márgenes oncológicos”, así como la “técnica quirúrgica” muestra tendencia a impactar en esta variable. Y, La variable “invasión vascular de la pieza” es la única que modifica estadísticamente la variable “reingresos en los primeros 30 días”.
- Con un seguimiento máximo de 3 años, el tiempo de recidiva depende, exclusivamente, del sesgo de la pre selección en cuanto a la técnica según el tipo de tumor del paciente (más avanzados y de mayor riesgo indicados a Prostatectomía radical abierta), siendo la existencia de márgenes oncológicos y la afectación ganglionar, e incluso el grado de Gleason, los elementos asociados a las recidivas tempranas.

7 BIBLIOGRAFÍA

- [1] Estimated age-standardised incidence and mortality rates n.d.
http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx (accessed April 25, 2017).
- [2] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359–86. doi:10.1002/ijc.29210.
- [3] Las Cifras del Cáncer en España 2016 n.d.
- [4] Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men. *J Urol* 2017;197:S200–7. doi:10.1016/j.juro.2016.10.073.
- [5] Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017. doi:10.3322/caac.21391.
- [6] Shen P, Zhao J, Sun G, Chen N, Zhang X, Gui H, et al. The roles of prostate-specific antigen (PSA) density, prostate volume, and their zone-adjusted derivatives in predicting prostate cancer in patients with PSA less than 20.0 ng/mL. *Andrology* 2017;5:548–55. doi:10.1111/andr.12322.
- [7] Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, et al. Early Detection of Prostate Cancer: AUA Guideline. vol. 190. 2013. doi:10.1016/j.juro.2013.04.119.
- [8] Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. vol. 71. 2017. doi:10.1016/j.eururo.2016.08.003.

- [9] Drost F-JH, Roobol MJ. The need for active surveillance for low risk prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;1–3.
doi:10.1080/14737140.2017.1319767.
- [10] Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017;71:630–42.
doi:10.1016/j.eururo.2016.08.002.
- [11] Congreso Nacional de Urología 2015: Registro nacional de cáncer de próstata n.d. <http://s3-eu-west-1.amazonaws.com/aeu.training.europa/WebCastSalamanca/S04.html> (accessed April 27, 2017).
- [12] Lepor H. A review of surgical techniques for radical prostatectomy. *Rev Urol* 2005;7 Suppl 2:S11-7.
- [13] HH Y. 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. 1905. *J Urol* 2002;Feb;167 (2:939–46).
- [14] Millin T. *Retropubic Urinary Surgery*. London: Livingston; 1947. n.d.
- [15] Reiner WG, Walsh 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.
- [16] Brendler CB, Walsh PC. The role of radical prostatectomy in the treatment of prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 1992;42:212–22.
doi:10.3322/canjclin.42.4.212.
- [17] Guillonneau B, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: Initial experience and preliminary assessment after 65 operations. *Prostate* 1999;39:71–5. doi:10.1002/(SICI)1097-0045(19990401)39:1<71::AID-PROS12>3.0.CO;2-K.
- [18] GUILLONNEAU B, VALLANCIEN G. LAPAROSCOPIC RADICAL PROSTATECTOMY:

THE MONTSOURIS TECHNIQUE. *J Urol* 2000;163:1643–9. doi:10.1016/S0022-5347(05)67512-X.

- [19] Tewari A, Peabody J, Sarle R, Balakrishnan G, Hemal A, Shrivastava A, et al. Technique of da vinci robot-assisted anatomic radical prostatectomy. *Urology* 2002;60:569–72. doi:10.1016/S0090-4295(02)01852-6.
- [20] Menon M, Shrivastava A, Tewari A, Sarle R, Hemal A, Peabody JO, et al. Laparoscopic and Robot Assisted Radical Prostatectomy: Establishment of a Structured Program and Preliminary Analysis of Outcomes. *J Urol* 2002;168:945–9. doi:10.1016/S0022-5347(05)64548-X.
- [21] Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez J-L, Suburu RE, et al. Screening decreases prostate cancer death: First analysis of the 1988 Quebec Prospective Randomized Controlled Trial. *Prostate* 1999;38:83–91. doi:10.1002/(SICI)1097-0045(19990201)38:2<83::AID-PROS1>3.0.CO;2-B.
- [22] Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW, Boring CC STTT, Catalona WJ BS, et al. Detection of Organ-Confined Prostate Cancer Is Increased Through Prostate-Specific Antigen—Based Screening. *JAMA J Am Med Assoc* 1993;270:948. doi:10.1001/jama.1993.03510080052031.
- [23] Hayes JH, Barry MJ, J B, JL G, R E. Screening for Prostate Cancer With the Prostate-Specific Antigen Test. *JAMA* 2014;311:1143. doi:10.1001/jama.2014.2085.
- [24] Peters WKNP. Cáncer de Próstata. *Campbell-Walsh*, n.d., p. 2726–976.
- [25] Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The Role of the Digital Rectal Examination in Subsequent Screening Visits in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 2008;54:581–8. doi:10.1016/j.eururo.2008.03.104.
- [26] Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-Specific Antigen as a Serum Marker for Adenocarcinoma of the Prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909–16. doi:10.1056/NEJM198710083171501.

- [27] Armstrong AJ, Bahnson RR, Victor AD, Davis BJ, Higano CS, Fred ω, et al. Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures n.d.
- [28] Musunuru HB, Yamamoto T, Klotz L, Ghanem G, Mamedov A, Sethukavalan P, et al. Active Surveillance for Intermediate Risk Prostate Cancer: Survival Outcomes in the Sunnybrook Experience. *J Urol* 2016;196:1651–8.
doi:10.1016/j.juro.2016.06.102.
- [29] Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2015;25:232–7.
doi:10.1097/MOU.000000000000157.