



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Comparación del riesgo de progresión entre factores pre-quirúrgicos según D'amico y post-quirúrgicos de CAPRA-S en pacientes llevados a prostatectomía radical más linfadenectomía pélvica ampliada por cáncer de próstata

Edgar Ferney Castellanos Ardila

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía (Unidad de Urología)

Bogotá, D.C. Colombia

2015

Comparación del riesgo de progresión entre factores pre-quirúrgicos según D'amico y post-quirúrgicos de CAPRA-S en pacientes llevados a prostatectomía radical más linfadenectomía pélvica ampliada por cáncer de próstata

Edgar Ferney Castellanos Ardila

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Urología

Director (a):

Doctor Wilfredo Donoso Donoso
Profesor Asociado Universidad Nacional de Colombia

Línea de Investigación:

Urología

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía (Unidad de Urología)
Bogotá, D.C. Colombia

2015

A Dios por derramar sus bendiciones sobre mí y llenarme de fuerza para vencer todos los obstáculos desde el principio de mi vida.

A mis padres por todo el esfuerzo y sacrificio para brindarme el apoyo incondicional, la comprensión y la confianza en cada momento de mi vida y sobre todo por motivarme constantemente para alcanzar mis anhelos.

A cada uno de mis profesores, personas de gran sabiduría, por transmitirme sus conocimientos y dedicación para lograr culminar con éxito mis estudios de especialización.

A mis compañeros de Residencia por todo el apoyo en los momentos difíciles y sobre todo por su compañía. Fueron los mejores amigos que pude haber encontrado en esta etapa de mi vida.

Resumen

Introducción y Objetivo: El cáncer de próstata supone un problema de salud pública, siendo la segunda causa de muerte por cáncer en hombres de países occidentales. El objetivo de nuestro estudio es comparar dos herramientas empleadas para predecir riesgo de progresión en pacientes con cáncer de próstata llevados a tratamiento quirúrgico primario. Materiales y Métodos: Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo que incluyó 450 pacientes a quienes se les realizó prostatectomía radical más linfadenectomía pélvica ampliada en el Instituto Nacional de Cancerología entre Enero de 2007 y Julio de 2014. Resultados: En el 45.6% de la población en estudio se observó una variación del riesgo de progresión, encontrando una sub-estimación del riesgo del 22,7% en el sistema D'amico con respecto del CAPRA-S. Conclusiones: CAPRA-S posee un mejor rendimiento para estimación del riesgo, comparado con D'amico, el cual puede sub-estimar este riesgo según los resultados del presente estudio.

Palabras clave: Cáncer de próstata; prostatectomía radical; CAPRA-S; D'amico

Abstract

Introduction and Objective: Prostate cancer is a public health problem, being the second leading cause of cancer death in men in Western countries. The aim of our study is to compare two tools used to predict risk of progression in patients with prostate primary surgical treatment carried cancer. Materials and Methods: An observational, retrospective, descriptive study that included 450 patients who underwent radical prostatectomy extended pelvic lymphadenectomy at the National Cancer Institute between January 2007 and July 2014. Results: 45.6% of the population in study a variation in the risk of progression was observed, finding an underestimation of the risk of 22.7% in the D'amico system regarding the CAPRA-S. Conclusions: CAPRA-S has better performance for risk estimation compared to D'amico, which may sub-estimated risk according to the results of this study

Keywords: Prostate cancer; radical prostatectomy; CAPRA-S; D'amico

Contenido

	Pág.
Resumen	VII
Lista de figuras	XI
Lista de tablas	XII
Introducción	1
1. Objetivos	3
1.1 Objetivo General	3
1.2 Objetivos Específicos	3
2. Cáncer de próstata	5
2.1 Epidemiología	5
2.2 Diagnóstico	5
2.3 Clasificación	7
2.3.1 TNM (American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging Manual 7 edition 2010)	7
2.3.2 Grados de Gleason	9
2.3.3 Clasificación de riesgo de D'amico	9
2.4 Tratamiento en enfermedad local y localmente avanzada	10
2.4.1 Observación y Vigilancia Activa	11
2.4.2 Prostatectomía Radical y Linfadenectomía Pélvica	11
2.4.3 Radioterapia	12
2.4.4 Braquiterapia	13
3. Herramientas para predecir falla bioquímica post-tratamiento: CAPRA-S	15
4. Materiales y métodos	17
4.1 Diseño del Estudio	17
4.2 Tamaño de la muestra	17
4.3 Métodos	17
4.4 Criterios de Inclusión	18
4.5 Criterios de Exclusión	18
4.6 Variables Recolectadas	18
4.7 Recolección de datos	19
4.8 Análisis de datos	19
5. Resultados	21
6. Discusión	29
7. Conclusiones	31
Bibliografía	33

Lista de figuras

	Pág.
Figura 5.1: Riesgo D'amico de la población en estudio.....	23
Figura 5.2: Riesgo CAPRA-S de la población en estudio.....	24
Figura 5.3: Variación riesgo D'amico (Pre-Qx) vs CAPRA-S (Post-Qx).....	25
Figura 5.4: Disminución riesgo (D'amico vs CAPRA-S)	26
Figura 5.5: Aumento riesgo (D'amico vs CAPRA-S).....	27

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 2.1: Clasificación TNM.....	8
Tabla 3.1: Puntuación de CAPRA-S.....	16
Tabla 5.1: Características de la población.....	22
Tabla 5.2: Riesgo D'amico de la población en estudio.....	23
Tabla 5.3: Riesgo CAPRA-S de la población en estudio.....	24
Tabla 5.4: Variación riesgo D'amico (Pre-Qx) vs CAPRA-S (Post-Qx).....	25
Tabla 5.5: Disminución riesgo (D'amico vs CAPRA-S).....	26
Tabla 5.6: Aumento riesgo (D'amico vs CAPRA-S).....	27
Tabla 5.7: Comparación del Gleason en pacientes con sub-estimación del riesgo.....	28

Introducción

El cáncer de próstata constituye la neoplasia no dermatológica más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer en hombres de países occidentales [1]. La incidencia en Europa es de 214 casos por cada 1.000 hombres [2]. Desde 1994, con la introducción del PSA (antígeno prostático específico) como método de tamización, ha habido un aumento significativo en el diagnóstico de cáncer de próstata, principalmente órgano-confinado, constituyendo actualmente un serio problema de salud pública [7,8].

La evaluación del riesgo de cáncer de próstata, es esencial para identificar tanto a los hombres con alto riesgo de mortalidad por cáncer que requieren tratamiento agresivo, a menudo multimodal, como a los que están en riesgo relativamente bajo y podría estar indicado no realizar ningún tipo de tratamiento, ahorrando de esta forma el impacto potencial de la terapia en la calidad de vida [45].

Existen numerosos nomogramas para caracterizar a los pacientes por el riesgo de enfermedad y facilitar la toma de decisiones clínicas [51]. La mayoría de estos nomogramas se basan en diversas variables pretratamiento que predicen la probabilidad de recurrencia de la enfermedad. El grupo de la Universidad de California en San Francisco (UCSF) desarrolló la valoración del riesgo para Cáncer de Próstata (CAPRA), que predice el riesgo de recurrencia del cáncer con una precisión tan buena como otros instrumentos de predicción disponibles; en este se puede calcular fácilmente el riesgo sin necesidad de tablas o de programas informáticos y ha sido ampliamente validado en la predicción de recurrencia [40], metástasis y mortalidad por cáncer de próstata a través de múltiples modalidades de tratamiento [43].

Las variables utilizadas previo al tratamiento, como el estadio clínico T, sumatoria de Gleason de la biopsia y el porcentaje de biopsias positivas proporcionan sólo una aproximación de la gravedad del cáncer y pueden sobre-estimar o sub-estimar el grado del cáncer o extensión [52,53]. Una ventaja de la prostatectomía radical es que

proporciona una evaluación más precisa del grado y estadio de la enfermedad que pueden mejorar la precisión de pronóstico.

Para reflejar estas variables post-operatorias, una puntuación de CAPRA post-quirúrgica fue creada y se denominó CAPRA-S. Esta incorpora estas variables, así como el antígeno prostático específico pre-operatorio (PSA) para predecir la probabilidad de recurrencia y mortalidad del cáncer de próstata [40]. CAPRA-S fue desarrollado en base a 3.837 pacientes llevados a prostatectomía radical más linfadenectomía pélvica ampliada en el Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE), el cual es un gran registro nacional para cáncer de próstata en los Estados Unidos. El instrumento CAPRA-S genera una puntuación de 0 a 12. Tiene una exactitud discriminatoria comparable a un nomograma post-operatoria existente y realiza una mejor calibración y análisis de la curva decisión [45].

El presente estudio realiza una comparación entre dos herramientas utilizadas para predecir la probabilidad de recurrencia y mortalidad por cáncer de próstata. Uno de ellos (D'amico) correlaciona variables pre-operatorias y el otro, (CAPRA-S) tiene en cuenta las variables post-operatorias ya mencionadas. El objetivo es tratar de esclarecer cuál de los dos sistemas en comparación se asocia a mayor sub-estimación del riesgo y poder motivar su recomendación como instrumento válido para seguimiento pronóstico en cáncer de próstata.

1. Objetivos

1.1 Objetivo General

Comparar la clasificación de D'amico con CAPRA-S, empleadas como herramientas para predecir riesgo de progresión en pacientes con cáncer de próstata llevados a tratamiento primario con prostatectomía radical más linfadenectomía pélvica ampliada.

1.2 Objetivos Específicos

- Realizar un análisis demográfico de la población en estudio, en una institución de cuarto nivel de complejidad
- Establecer cuál de los dos sistemas en comparación se asocia a mayor sub-estimación del riesgo de progresión en cáncer de próstata.
- Determinar qué factores en cada uno de los dos sistemas pueden estar asociados con mayor variabilidad en la población de pacientes con sub-estimación del riesgo de progresión

2. Cáncer de próstata

2.1 Epidemiología

El cáncer de próstata supone un problema de salud pública de primera línea, con cerca de 700.000 varones diagnosticados al año en el mundo y una tasa estandarizada mundial de 104 /100.000 varones. La distribución geográfica es variable encontrándose la mayor incidencia en Europa y Norteamérica, y la menor entre la población china. En los Estados Unidos, el cáncer de próstata es la neoplasia de órgano sólido más común, con una incidencia de 214.740 casos nuevos en el 2012, por encima del pulmonar y el colorectal. Representa el 29% de los tumores malignos y el 9% de las muertes por cáncer en los hombres. Afecta principalmente a adultos mayores y su prevalencia general es más alta en países desarrollados, 15% vs 4% [1, 2].

En Colombia no existen datos confiables pero se estimó una tasa anual de 47,8 – 64,8 casos/100000 hombres entre los años del 2002 y 2006, con una mortalidad aproximada de 11,9/100000 hombres [3].

2.2 Diagnóstico

Actualmente en nuestro país se recomienda tamización anual con PSA y tacto rectal a partir de los 40 años si hay factores de riesgo (raza negra o familiar en primer grado con cáncer de próstata), o de los 50 años si no los tiene. Sin embargo las políticas Europeas y Americanas tienden a aumentar este rango de tamización para disminuir costos y evitar el sobre-tratamiento de enfermedades benévolas. Dos grandes estudios con buen nivel de evidencia soportan estos cambios, el PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal, and Ovary*), en EEUU, y el ERSPC (*European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer*), en Europa [4 - 6].

La tamización del cáncer de próstata se basa en la realización del tacto rectal y la solicitud del PSA, es por esto que la *American Urological Association* (AUA) en las guías publicadas en abril de 2013 dan las siguientes recomendaciones [7]:

- Pacientes menores de 40 años no requieren tamización, la prevalencia de la enfermedad en este grupo de pacientes es muy baja, no hay beneficio.
- Pacientes entre los 40 y los 54 años con riesgo promedio no se benefician de tamización, la evidencia del beneficio es muy baja cuando se compara con los mayores de 55 años. En este grupo de edad la única recomendación es en pacientes con alto riesgo como afroamericanos y pacientes con familiares de primer grado de consanguinidad (Padre, hermanos, tíos), con diagnóstico de cáncer de próstata a edad temprana.
- Pacientes entre los 55 y 69 años se recomienda PSA en todos los pacientes y tomar decisiones de acuerdo a los valores. La toma de decisiones debe tener en cuenta expectativa de vida y factores de riesgo para cáncer de próstata.
- Pacientes de 70 años o mayores o con expectativa de vida menor a 10-15 años no se recomienda la tamización de rutina. Algunos pacientes de este grupo con buen estado de salud podrían beneficiarse de tamización.
- En pacientes mayores de 70 años en quienes se realice tamización se recomienda: aumentar el umbral para la realización de la biopsia de próstata (>10ng/ml) y suspender la tamización en pacientes con PSA < 3ng/ml.
- La tamización de rutina cada 2 años o más es preferido sobre el anual. Al compararse con el anual, la tamización cada 2 años ofrece mayores beneficios, además reduce el sobre-diagnóstico y la tasa de falsos positivos.
- Los intervalos para re-tamización se deben individualizar teniendo en cuenta los niveles de PSA y la historia del PSA previo.

El nivel del PSA también ha variado significativamente. El corte más aceptado es de 4 ng/ml, pero el riesgo de cáncer de próstata aumenta progresivamente desde 10% para un intervalo de 0,6 – 1 ng/ml, hasta 24-27% entre 2,1 – 4 ng/ml [4].

Cerca del 18% de los pacientes son diagnosticados solo con tacto rectal (TR), independiente del valor del PSA [8]. Un TR anormal en pacientes con PSA > 2ng/ml tiene un valor predictivo positivo de 5 – 30% [9].

La biopsia prostática guiada con ecografía transrectal es el método de confirmación recomendado. Se deben tomar al menos 8 a 10 muestras de la zona periférica en glándulas de 30 a 40 cc. Más de 12 muestras en la primera biopsia no aumentan la probabilidad diagnóstica, y solo se reservan para pacientes con indicación de biopsia a repetición, incluyendo la zona transicional (TR anormal, PSA persistentemente elevado o proliferación acinar atípica pequeña) [10].

2.3 Clasificación

2.3.1 TNM (American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging Manual 7 edition 2010)

El sistema de clasificación utilizado es el del *American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging Manual 7 edition 2010* [11]. La T (tumor), es inicialmente clínica (cT) y se define por el tacto rectal y el hallazgo de imágenes hipoecoicas en la ecografía transrectal. Al realizar la prostatectomía radical, este espécimen patológico constituye la T (pT). La N (nodes), ganglios, es el resultado de la linfadenectomía. La M (metástasis), se define por imágenes diagnósticas (Tabla 2.1).

Tabla 2.1: Clasificación TNM (*AJCC Staging Manual 7 edition 2010*) [11].

T – Tumor primario	
Tx	No se puede evaluar el tumor primario
T0	Ausencia de datos de tumor primario
T1	Tumor clínicamente inaparente, no palpable ni visible
T1a	Hallazgo histológico incidental en 5% o menos del tejido resecado
T1b	Hallazgo histológico incidental en más del 5% del tejido resecado
T1c	Tumor identificado por biopsia
T2	Tumor limitado a la próstata
T2a	Tumor compromete la mitad o menos de un lóbulo
T2b	Tumor compromete a más de la mitad de un solo lóbulo
T2c	Tumor compromete a los dos lóbulos
T3	Tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática
T3a	Extensión extracapsular (uni o bilateral), incluida la afectación microscópica de la vejiga
T3b	Tumor compromete las vesículas seminales
T4	Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes diferentes de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores o pared de la pelvis
N – Ganglios linfáticos regionales	
Nx	No se pueden evaluar
N0	Sin compromiso de ganglios regionales
N1	Metástasis ganglionares regionales
M- Metástasis a distancia	
Mx	No se pueden evaluar metástasis a distancia
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Ganglios linfáticos no regionales
M1b	Metástasis óseas
M1c	Metástasis a otros focos

2.3.2 Grados de Gleason

La puntuación de Gleason es el sistema más utilizado para estadificar el adenocarcinoma de próstata, se basa en el patrón de diferenciación glandular y en el patrón de crecimiento del tumor a pequeño aumento [12]. Dicha puntuación es la suma de los dos patrones más frecuentes (grado 1-5) de crecimiento tumoral observados y oscila entre 2 y 10, siendo 2 el menos agresivo y 10 el más agresivo. Se debe reportar un patrón terciario cuando exista un tercer grado más agresivo que los dos más frecuentes y se encuentre en < 5 % del material de la biopsia [13-15].

- **Grado 1:** Glándulas uniformes, únicas con escaso estroma entre ellas. No se observa infiltración.
- **Grado 2:** Similar a grado 1, las glándulas presentan algo más de variabilidad de tamaño y forma, presentando más estroma entre las células.
- **Grado 3:** El tumor infiltra por dentro y entre las glándulas prostáticas no neoplásicas, siendo de tamaño más pequeño las glándulas que en los grados anteriores.
- **Grado 4:** Infiltración del estroma que se extiende entre las glándulas normales. Existe una fusión de las glándulas (características diferenciadora con respecto al grado III).
- **Grado 5:** El tumor se infiltra, forma etapas difusas, no se aprecia formación de glándulas

2.3.3 Clasificación de riesgo de D'Amico

La clasificación de D'Amico pre-quirúrgica, permite determinar el riesgo de recaída bioquímica a 5 años basado en el estadio clínico, así: [16]

- **Bajo riesgo:** cT ≤ 2a, PSA ≤ 10 ng/ml y Gleason total ≤ 6 (Recaída: 14,8%)
- **Riesgo Intermedio:** cT2b, PSA 10.1 - 20 ng/ml y Gleason total: 7 (Recaída: 37%)
- **Alto riesgo:** cT ≥ 2c, PSA > 20 ng/ml y Gleason ≥ 8 (Recaída: 47%)

2.4 Tratamiento en enfermedad local y localmente avanzada

En la actualidad existen diferentes opciones de manejo que se basan en los sistemas de clasificación anteriormente descritos, la edad del paciente y su expectativa de vida.

Su abordaje clínico se ha visto modificado en los últimos años debido a continuos avances relevantes que incluyen aspectos relativos a la quimioprevención, detección (marcadores biológicos moleculares, diagnóstico por imagen, biopsia, etc), minimización del impacto en la calidad de vida del paciente por la enfermedad y su tratamiento (sexualidad, continencia) y a la cada vez más compleja toma de decisión entre las numerosas opciones terapéuticas disponibles (cirugía abierta, cirugía robótica, cirugía laparoscópica, radioterapia, tratamiento hormonal, quimioterapia) [17].

Las decisión de tratamiento del cáncer de próstata están influidas por la peculiar historia natural de este tumor, que en unos pacientes es inequívocamente letal, mientras que en otros casos aparece como un hallazgo histológico en el 40% de las autopsias de varones mayores de 75 años fallecidos por otras causas.

Se sabe además que mientras el 16% de varones americanos tendrán la enfermedad clínicamente, solamente el 3,6% de los mismos fallecerán a causa de la misma [18]. Así pues, el manejo de esta enfermedad requiere un adecuado establecimiento del riesgo de progresión y muerte por la misma.

La estadificación local, regional y de enfermedad a distancia (clasificación TNM) establece en líneas generales la categorización terapéutica. La selección de tratamiento para el cáncer de próstata localizado debe estar basada en la expectativa de vida del paciente (edad y comorbilidad), la naturaleza del cáncer (grado, estadio, PSA y datos de las biopsias), los datos de efectividad y efectos secundarios de los tratamientos y por supuesto, las preferencias del paciente en cada caso.

2.4.1 Observación y Vigilancia Activa

Debido a la falta de ensayos clínicos aleatorizados no es posible afirmar que un tratamiento es claramente superior a otro. Sin embargo con la literatura actual es posible definir para cada uno de los pacientes diferentes opciones terapéuticas, las cuales siempre deben ser tomadas en conjunto con los deseos del paciente, una vez explicadas con claridad las ventajas y desventajas de cada una de ellas.

Los términos “observación” y “Watchful waiting” (esperar y vigilar) se usan para describir una estrategia de tratamiento que incluye una política activa de posponer el tratamiento hasta que este sea preciso. Hay que seguir de forma estrecha a los pacientes a los que se les ofrece “watchful waiting”.

La vigilancia activa ha surgido como una alternativa terapéutica en hombres con Cáncer de Próstata y bajo riesgo de progresión de la enfermedad, datos aportados por Chodak y Alberten [12,13]. quienes demostraron que los hombres con Cáncer de Próstata Gleason ≤ 6 , tienen una supervivencia cáncer específica los 20 años del 80-90%.

El grado Gleason, el estadio clínico y el PSA son factores de riesgo ampliamente aceptados que predicen la probabilidad de progresión. De acuerdo con datos recientes, los hombres con cáncer de próstata de bajo riesgo (PSA ≤ 10 ng/ml, grado Gleason ≤ 6 , cT1c-cT2a, esperanza de vida <10 años) son buenos candidatos para la vigilancia activa [19]. Los varones con una esperanza de vida >15 años podrían ser candidatos si están afectados menos de tres cilindros con $<50\%$ de afectación en cada uno de los cilindros. Tres estudios con datos obtenidos durante más de 15 años, la supervivencia específica de la enfermedad fue del 80, 79 y 58%, respectivamente [20-22]. El estudio PIVOT demostró que la cirugía radical no tiene impacto sobre la mortalidad de aquellos pacientes con enfermedades de bajo riesgo [23].

2.4.2 Prostatectomía Radical y Linfadenectomía Pélvica

La prostatectomía radical (PR) ha demostrado un beneficio en la supervivencia cáncer específica cuando se compara con el manejo conservador en un ensayo clínico prospectivo aleatorizado [24]. La PR con preservación de bandeletas es la técnica de elección en todos los hombres con erecciones normales, mejorando la calidad de vida sin

comprometer los resultados oncológicos [25]. La probabilidad de afectación de los ganglios linfáticos es baja en los hombres con Cáncer de Próstata de bajo riesgo con <50% de los cilindros positivos. En los varones de riesgo intermedio o alto debería realizarse siempre una linfadenectomía ampliada debido al relativamente alto riesgo de afectación de los ganglios linfáticos [26].

El manejo primario de los Cáncer de Próstata estadio cT3 tiene que ser multimodal debido a la alta probabilidad de afectación de los ganglios linfáticos y/o márgenes quirúrgicos positivos. Cada vez es más evidente que la cirugía tiene un lugar en el tratamiento de la enfermedad localmente avanzada con excelentes supervivencias globales y cáncer específicas a los 5, 10 y 15 años de 95%, 90% y 79% respectivamente [27,28].

El bloqueo androgénico neoadyuvante antes de la PR no ofrece una ventaja significativa en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de progresión [29].

2.4.3 Radioterapia

La radioterapia externa es otra alternativa terapéutica con intención curativa. Se recomienda al menos una dosis de 72 Gy en el manejo del Cáncer de Próstata de bajo riesgo. Se ha demostrado que la supervivencia libre de enfermedad bioquímica es significativamente más alta con dosis de radiación ≥ 72 Gy comparados con <72 Gy (69% vs. 63%, $p=0,046$) [30].

En pacientes con Cáncer de Próstata de riesgo intermedio, la recomendación es una dosis de 76 – 78 Gy [31], demostrando un impacto significativo en la supervivencia libre de recidiva bioquímica a los 5 años.

En pacientes con enfermedad de alto riesgo, la radioterapia externa mejora la supervivencia libre de enfermedad bioquímica [32]. Es obligatorio el bloqueo androgénico neoadyuvante y adyuvante durante 2 años para mejorar de forma significativa la supervivencia global y cáncer específica [33,34].

La radioterapia puede ser usada también como terapia adyuvante o de salvamento después de prostatectomía radical. Como terapia de salvamento está indicado principalmente en pacientes con niveles de PSA $< 1,5$ ng/ml, pero para obtener mayores probabilidades de éxito con la terapia, un PSA $< 0,5$ ng/ml es el ideal [4]. Como terapia adyuvante la EUA la recomienda en todos los pacientes con estadio patológico pT3 y márgenes quirúrgicos positivos.

2.4.4 Braquiterapia

La braquiterapia transperineal de baja dosis es una técnica segura y eficiente que puede ser aplicada a los pacientes con los siguientes criterios de selección: estadio cT1b-T2a N0 M0, Gleason ≤ 6 , PSA inicial ≤ 10 ng/ml, $\leq 50\%$ de los cilindros de la biopsia afectados con cáncer, un volumen prostático < 50 cm³ y una buena puntuación en el IPSS (International Prostatic Symptom Score) < 12 [35]. Se han reportado tasas de supervivencia libre de recaída tras 5 y 10 años entre 71% y 93% y entre 65% a 85% respectivamente [36]. La mayoría de los pacientes presentan síntomas urinarios agudos al poco tiempo tras la colocación de los implantes, tales como retención urinaria (1.5 – 22%) e incontinencia (0 – 19%).

3.Herramientas para predecir falla bioquímica post-tratamiento: CAPRA-S

El grupo de la Universidad de California en San Francisco (UCSF) desarrolló en 2005 la valoración del riesgo para Cáncer de Próstata (denominada CAPRA), el cual consiste en una puntuación pre-tratamiento con base en la edad del paciente, el antígeno prostático específico (PSA), la puntuación de Gleason de la biopsia, el estadio clínico tumoral (T) y el porcentaje de cilindros positivos de la biopsia [37], con el objetivo de predecir el riesgo de recurrencia del cáncer con una precisión al menos tan buena como otros instrumentos de predicción de riesgos pretratamiento [38,39].

La puntuación CAPRA ha sido validada externamente en estudios multi-institucionales en Estados Unidos [38,40] y Europa [39,41], con una precisión que oscila entre 0,66 y 0,81.

Más recientemente, esta puntuación demostró predecir recurrencia con los tiempos de duplicación del PSA [42] y fue la primera herramienta para predecir metástasis, mortalidad específica por cáncer y por cualquier otra causa, desde el momento del diagnóstico a través de múltiples modalidades de tratamiento [43].

No obstante, al igual que con otros instrumentos pretratamiento [44], tres de las variables que definen el CAPRA (puntuación de Gleason de la biopsia, el estadio clínico tumoral y el porcentaje de cilindros positivos de la biopsia), son aproximaciones por naturaleza y pueden en cierto grado sub o sobreestimar la extensión del cáncer.

Por esta razón, este mismo grupo de la Universidad de California en San Francisco (UCSF) desarrolló en 2011 [45] un análogo postoperatorio a la puntuación de CAPRA (la cual llamaron CAPRA-S), que incorporó información pronóstica ofrecida por la prostatectomía radical, la cual puede ser obtenida de otras variables tomadas del reporte de la patología tales como son la sumatoria del Gleason patológico, estado de los

márgenes quirúrgicos, la presencia o ausencia de extensión extracapsular, la invasión de las vesículas seminales y compromiso de los ganglios linfáticos. Su objetivo fue desarrollar un análogo postoperatorio a la puntuación CAPRA que incorpore estas variables y mejorar la exactitud de la predicción pronóstica sin sacrificar la simplicidad general del sistema de puntuación (Tabla 3.1).

Estos datos adicionales han demostrado ser útiles en instrumentos de riesgo reportados previamente [44,46].

Tabla 3.1: Puntuación de CAPRA-S [45].

Variable	Nivel	Puntaje CAPRA-S
Nivel PSA Pre-quirúrgico (ng/ml)	0.0 – 6.0	0
	6.1 – 10.0	1
	10.1 – 20.0	2
	> 20	3
Puntaje de Gleason Patológico	$\leq 3 + 3 = 6$	0
	$3 + 4 = 7$	1
	$4 + 3 = 7$	2
	$\geq 4 + 4 = 8$	3
Estado Márgenes Quirúrgicos	Negativo	0
	Positivo	2
Extensión Extracapsular	No	0
	Si	1
Invasión a Vesículas Seminales	No	0
	Si	2
Invasión a Ganglios Linfáticos	No	0
	Si	1

4. Materiales y métodos

4.1 Diseño del Estudio

Observacional, retrospectivo, descriptivo.

4.2 Tamaño de la muestra

Pacientes reclutados para el estudio en la unidad de Urología del Instituto Nacional de Cancerología (INC) en el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de Enero de 2007 al 31 de Julio de 2014.

Se estudiaron 457 pacientes con cáncer de próstata localizado y localmente avanzado que fueron llevados a prostatectomía radical más linfadenectomía pélvica ampliada, haciendo un análisis final con 450 pacientes en los cuales se lograron recolectar los datos completos y cumplieron a cabalidad los criterios de inclusión y exclusión en el presente estudio.

4.3 Métodos

Mediante la revisión de las bases de datos del INC, se obtuvo un listado de todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata a quienes se les realizó prostatectomía radical más linfadenectomía pélvica como tratamiento primario en el periodo de tiempo referido.

Se hizo énfasis en la revisión de las historias clínicas y en el reporte anatómico-patológico de la pieza quirúrgica obtenida posterior a la realización del tratamiento para obtener datos como son la sumatoria del Gleason patológico, estado de los márgenes quirúrgicos, la presencia o ausencia de extensión extracapsular, la invasión de las vesículas seminales y el compromiso de los ganglios linfáticos.

4.4 Criterios de Inclusión

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata localizado y localmente avanzado, confirmado por biopsia transrectal de próstata.
- Llevados a prostatectomía radical más linfadenectomía pélvica ampliada en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) como tratamiento primario.
- Periodo de tiempo comprendido entre el 1 de Enero de 2007 y el 31 de Julio de 2014.

4.5 Criterios de Exclusión

- Pacientes con datos incompletos en la historia clínica del INC.
- Ausencia de reporte anatómo-patológico en el sistema del INC.

4.6 Variables Recolectadas

- Nombre
- Edad
- Fecha cirugía
- PSA pre-quirúrgico
- Estadio T clínico
- Sumatoria de Gleason (Biopsia)
- Clasificación de riesgo D'amico
- Sumatoria de Gleason (Patología)
- Márgenes quirúrgicos (R0 / R1)
- Extensión extracapsular (Si / No)
- Invasión a vesículas seminales (Si / No)
- Compromiso ganglionar (N0 / N1)
- Clasificación de riesgo CAPRA-S

4.7 Recolección de datos

Se realizó una revisión de las historias clínicas electrónicas teniendo en cuenta la base de datos del Instituto Nacional de Cancerología (INC) y búsqueda de los reportes oficiales del departamento de patología, registrando todos estos datos en una tabla prediseñada de excel.

4.8 Análisis de datos

Se correlacionaron cada una de estas características clínico-patológicas mediante la utilización de tablas de frecuencia, medidas de tendencia central y dispersión y gráficas acordes al tipo de variable.

5. Resultados

En total se revisaron 457 pacientes con cáncer de próstata quienes cumplían con los criterios de inclusión para el estudio. De estos se excluyeron 7 pacientes, 3 por presentar datos incompletos en la historia clínica electrónica del INC (no contaban con niveles de PSA pre-operatorio) y 4 pacientes por no tener reporte anatómo-patológico en la base de datos.

Finalmente se evaluaron 450 pacientes que cumplían con todos los requisitos para la realización del estudio.

Las características de la población en estudio se resumen de la siguiente forma:

La edad promedio de los pacientes fue de 63,3 años (rango 44 - 76 años). El 35,6% de ellos tenían un nivel de PSA pre-operatorio entre > 6 y 10 ng/ml; en cuanto al estadio T clínico el 39,8% de la población era cT1c; el 56,9% tenían un reporte en la sumatoria de Gleason por biopsia de ≤ 6 .

Evaluando los reportes anatómo-patológicos, el 39,8% de la población tenían sumatoria de Gleason 3+4; el 61,5% no presentaron márgenes quirúrgicos positivos; el 55,1% no tenían extensión extracapsular del tumor; el 86,2% no presentaron invasión en las vesículas seminales y el 86,9% no tenían compromiso microscópico de los ganglios linfáticos regionales (Tabla 5.1).

Tabla 5.1: Características de la Población.

Características de la Población		n (450)	
Edad media (rango)		63,3	(44-76)
PSA pre-Qx		n	(%)
0 - 6		102	(22,7)
> 6 - 10		160	(35,6)
>10 – 20		137	(30,4)
>20		51	(11,3)
Estadio T clínico		n	(%)
cT1b		1	(0,2)
cT1c		179	(39,8)
cT2a		122	(27,1)
cT2b		94	(20,9)
cT2c		47	(10,4)
cT3a		7	(1,6)
Gleason (Biopsia)		n	(%)
≤ 6		256	(56,9)
7		171	(38)
≥ 8		21	(4,7)
N.D.		2	(0,4)
Gleason (Patología)		n	(%)
≤ 3+3		133	(29,5)
3+4		179	(39,8)
4+3		103	(22,9)
≥ 4+4		35	(7,8)
Márgenes Quirúrgicos		n	(%)
R0		277	(61,5)
R1		173	(38,5)
Extensión Extracapsular		n	(%)
No		248	(55,1)
Si		202	(44,9)
Invasión Vesículas Seminales		n	(%)
No		388	(86,2)
Si		62	(13,8)
Compromiso Ganglionar		n	(%)
N0		391	(86,9)
N1		59	(13,1)

El riesgo de progresión para cáncer de próstata pre-operatorio se estableció mediante el sistema D'amico, según las características clínicas de los pacientes, catalogando al 45.1% de la población en riesgo intermedio (Figura 5.1 y Tabla 5.2)

Figura 5.1: Riesgo D'amico de la población en estudio.

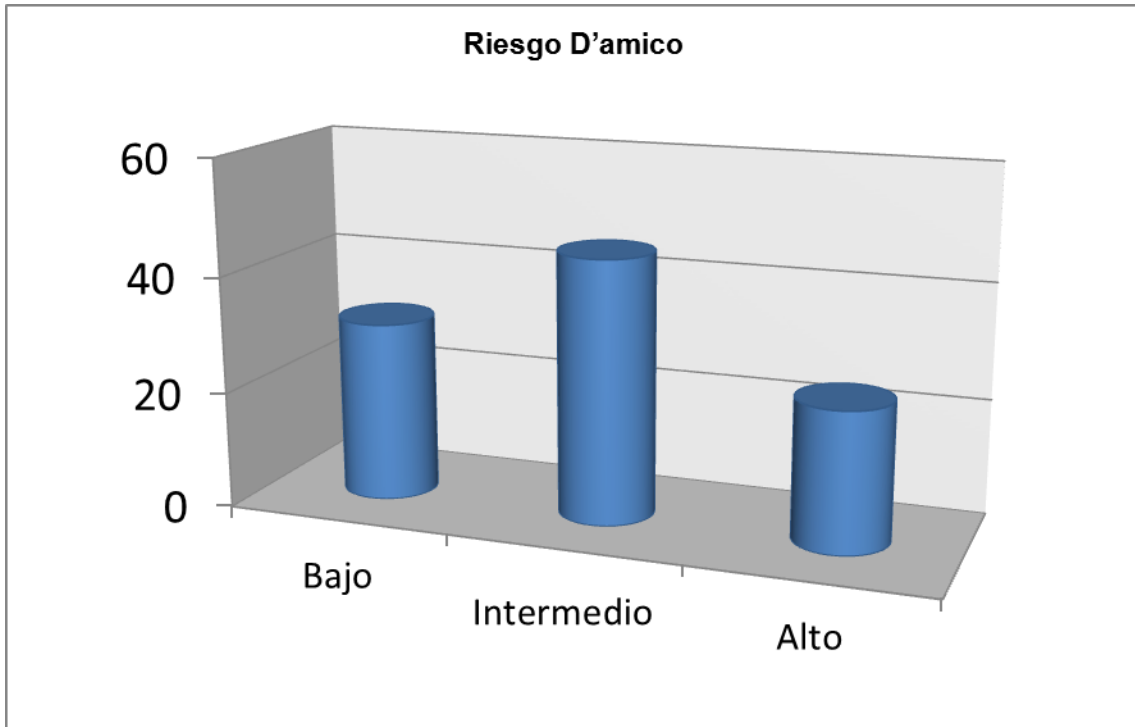


Tabla 5.2: Riesgo D'amico de la población en estudio.

Riesgo D'amico n= 450 (%)		
Bajo	139	(30,9)
Intermedio	203	(45,1)
Alto	108	(24)

El riesgo de progresión para cáncer de próstata post-operatorio se estableció mediante el sistema CAPRA-S, estableciendo una sumatoria del puntaje teniendo en cuenta las variables mencionadas en la Tabla 2.1, las cuales incluyen el nivel de PSA pre-operatorio y los hallazgos en el espécimen anatómico-patológico. Para efectos de nuestro estudio establecimos los diferentes niveles como bajo riesgo una sumatoria de 0 a 2; riesgo intermedio una sumatoria de 3 a 5 puntos y alto riesgo ≥ 6 puntos (Figura 5.2 y Tabla 5.3).

Figura 5.2: Riesgo CAPRA-S de la población en estudio.

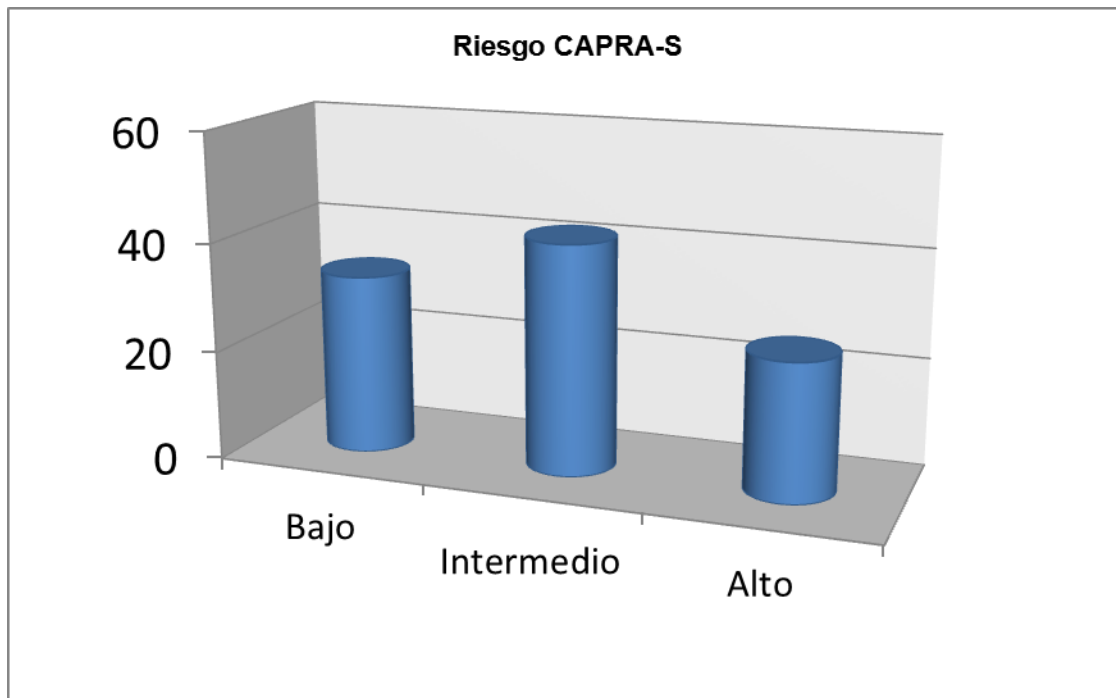


Tabla 5.3: Riesgo CAPRA-S de la población en estudio.

Riesgo CAPRA-S	n= 450 (%)
Bajo	148 (32,9)
Intermedio	189 (42)
Alto	113 (25,1)

Teniendo en cuenta la variación encontrada entre los dos sistemas (D'amico / pre-operatorio vs CAPRA-S / post-operatorio), se encontró que el 54,4% de la población permaneció en el mismo riesgo. Sin embargo, es importante resaltar que en 22,9% de los pacientes se encontró una sobre-estimación y en 22,7% de la población se encontró una sub-estimación del riesgo de progresión, si tenemos en cuenta la mejor precisión de los hallazgos patológicos establecidos en la estimación de riesgo por el sistema de CAPRA-S. (Figura 5.3 y Tabla 5.4).

Figura 5.3: Variación Riesgo D'amico (Pre-Qx) vs CAPRA-S (Post-Qx).

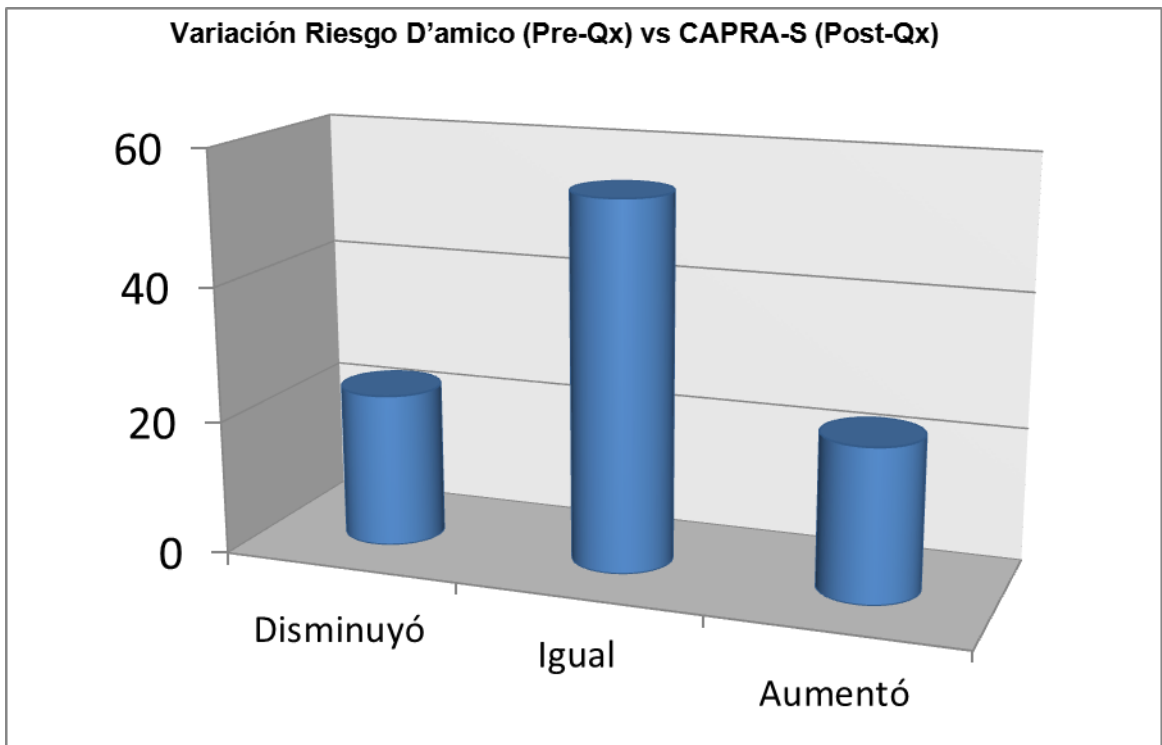


Tabla 5.4: Variación Riesgo D'amico (Pre-Qx) vs CAPRA (Post-Qx).

Variación Riesgo (D'amico vs CAPRA-S) n= 450 (%)		
Disminuyó	103	(22,9)
Igual	245	(54,4)
Aumento	102	(22,7)

En los 103 pacientes que se evidenció disminución del riesgo de progresión en el sistema de CAPRA-S con respecto al sistema D'amico, es decir, en la población en que se encontró una sobre-estimación del riesgo, el 47,6% disminuyó de riesgo intermedio a bajo, mientras que 43,7% disminuyó de riesgo alto a intermedio. Solo en el 8,7% de esta población se observó disminución del riesgo alto al bajo (Figura 5.4 y Tabla 5.5).

Figura 5.4: Disminución Riesgo (D'amico vs CAPRA-S)

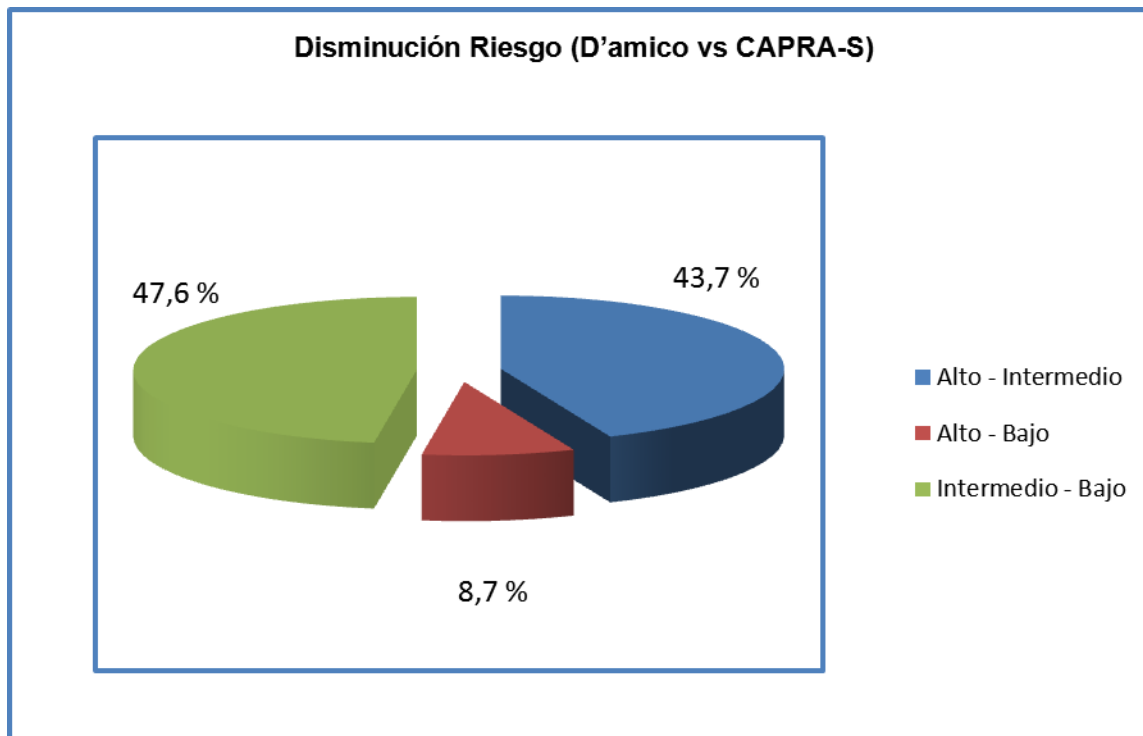


Tabla 5.5: Disminución Riesgo (D'amico vs CAPRA-S)

Disminución Riesgo (D'amico vs CAPRA-S)		n= 103 (%)
Alto - Intermedio	45	(43,7)
Alto - Bajo	9	(8,7)
Intermedio - Bajo	49	(47,6)

En los 102 pacientes que se evidenció aumento del riesgo de progresión en el sistema de CAPRA-S con respecto al sistema D'amico, es decir, en la población en que se encontró una sub-estimación del riesgo, el 52% aumentó de riesgo intermedio a alto, mientras que 42,1% aumentó de riesgo bajo a intermedio. Solo en el 5,9% de esta población se observó aumento del riesgo bajo al alto (Figura 5.5 y Tabla 5.6).

Figura 5.5: Aumento Riesgo (D'amico vs CAPRA-S)

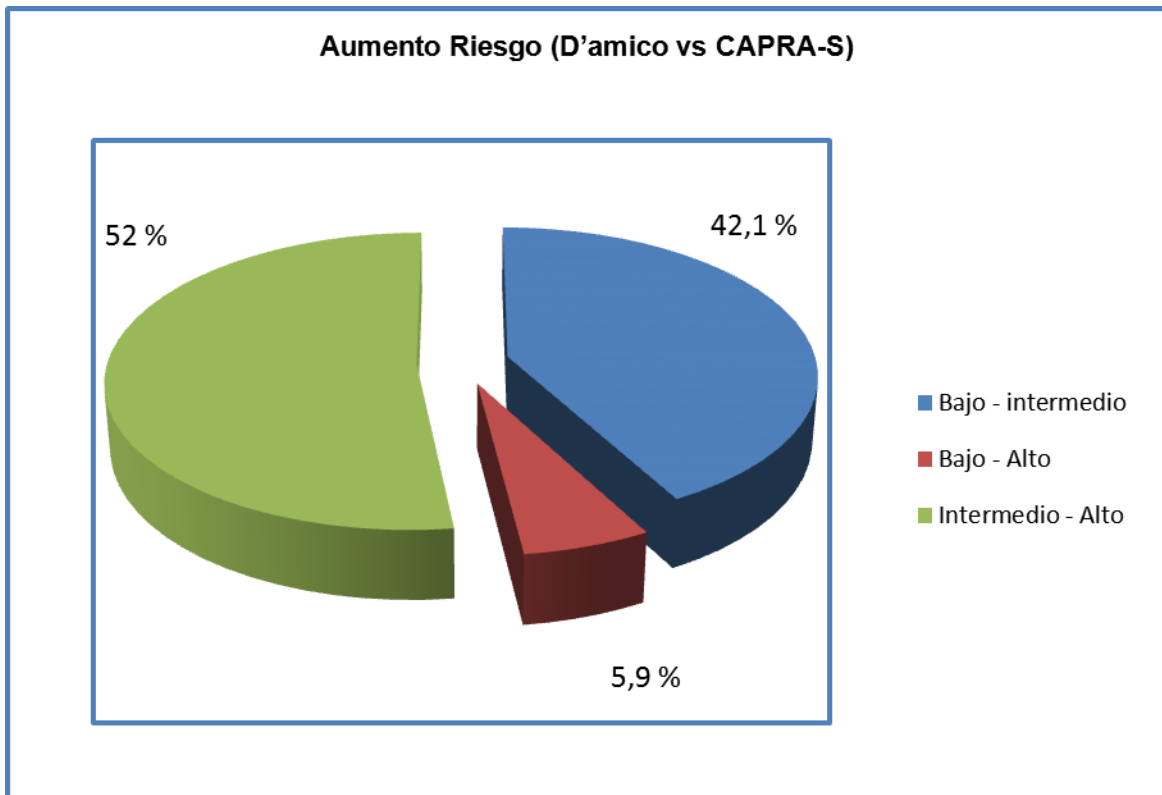


Tabla 5.6: Aumento Riesgo (D'amico vs CAPRA-S)

Aumento Riesgo (D'amico vs CAPRA-S)		n= 102 (%)
Bajo – Intermedio	43	(42,1)
Bajo – Alto	6	(5,9)
Intermedio – Alto	53	(52)

En la población de pacientes con sub-estimación del riesgo es importante conocer el comportamiento del Gleason (sumatoria de Gleason de la biopsia vs sumatoria de Gleason en el espécimen anatómico-patológico), como único parámetro comparable entre los dos sistemas (D'amico vs CAPRA-S). En nuestro estudio se evidenció un aumento de la sumatoria de Gleason en el 69,6% de los pacientes con sub-estimación del riesgo de progresión para cáncer de próstata cuando se comparó CAPRA-S con respecto de D'amico (Tabla 5.7)

Tabla 5.7: Comparación del Gleason en pacientes con sub-estimación del riesgo (D'amico vs CAPRA-S)

Gleason en población con riesgo sub-estimado (D'amico vs CAPRA-S) n= 102 (%)		
Disminuyó	3	(2,9%)
Igual	28	(27,5%)
Aumentó	71	(69,6%)

6. Discusión

La prostatectomía radical es el tratamiento primario en aproximadamente un tercio de los pacientes con cáncer de próstata en los Estados Unidos [47]. Algunos de ellos experimentarán recurrencia bioquímica, de los cuales una fracción progresará hasta la recurrencia y/o metástasis clínica, engrosando las listas de mortalidad cáncer específica. La cinética post-operatoria del PSA puede ayudar a identificar qué pacientes están en mayor riesgo [48], pero requiere de múltiples evaluaciones, lo que podría retrasar otras intervenciones subsecuentes tales como la radiación o la terapia de deprivación androgénica, que tendrían un mayor beneficio si su administración se realiza en forma temprana en pacientes seleccionados.

El CAPRA-S mostró un índice de concordancia (c-index) de 0,77 en los estudios de validación [45], lo que indica una buena precisión discriminatoria para predecir recurrencia y pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, se requieren estudios adicionales de validación para determinar cómo constantemente se calibran las predicciones de riesgo absoluto en diferentes contextos clínicos.

Punnen y cols [49], validaron el CAPRA-S en un estudio multi-institucional, realizado en 2670 pacientes llevados a prostatectomía radical, con una probabilidad libre de progresión a 5 años de 72% para bajo riesgo; 39% para riesgo intermedio y 17% para alto riesgo. Concluyen que CAPRA-S predice recurrencia y mortalidad posterior a prostatectomía radical con C-index de 0,73.

Koie y cols [50], realizaron un estudio en cuatro hospitales de Japón, en 1264 pacientes llevados a prostatectomía radical, evaluando el riesgo de recurrencia pre-operatorio con el sistema D'amico, encontrando al final del estudio una tasa de supervivencia libre de recaída bioquímica a 5 años de 88,3% para los pacientes catalogados como de bajo riesgo; 84,7% en el grupo de riesgo Intermedio y 66,9% para los pacientes de alto riesgo;

sin embargo, estas diferencias no fueron significativas para los grupos de riesgo bajo e intermedio ($p < 0.001$).

En la literatura actual no existen estudios que comparen estos dos sistemas de estratificación de riesgo (D'amico vs CAPRA-S); una razón probable sería el hecho de tener que comparar un sistema pre-operatorio vs un sistema post-operatorio; esto los haría en cierta medida no comparables.

En nuestro estudio encontramos que se puede presentar un importante porcentaje de sobre-estimación del riesgo que puede llegar a ser de un 22,9% y una sub-estimación del mismo que alcanzaría el 22,7% de la población en estudio, comparando el sistema CAPRA-S con respecto a D'amico. Si tenemos en cuenta la mejor precisión de los hallazgos anatómo-patológicos establecidos en la estimación de riesgo por el sistema de CAPRA-S, podemos deducir que esta sub-estimación del riesgo dada por D'amico podría disminuir la capacidad para predecir recaída en cáncer de próstata y de esta forma disminuir las tasas de supervivencia libre de progresión.

7. Conclusiones

- La población de pacientes en estudio que fueron llevados a prostatectomía radical más linfadenectomía pélvica ampliada como tratamiento primario para cáncer de próstata, mostró ser muy similar en las cifras de estratificación inicial del riesgo para los dos sistemas (D'amico y CAPRA-S) cuando se aplican por separado, siendo clasificados la mayoría como de riesgo intermedio, seguidos del bajo y alto riesgo.
- Al comparar estos dos sistemas para predecir riesgo de progresión en cáncer de próstata, encontramos una importante variabilidad entre uno y otro que alcanza el 45,6%.
- Basados en la mejor precisión que ofrecen los hallazgos anatomo-patológicos establecidos en la estimación de riesgo por el sistema de CAPRA-S y su aceptada validación en diferentes estudios que muestran aceptables índices de correlación (c-index), podemos sugerir que es una mejor herramienta para predecir riesgo de progresión comparado con el sistema D'amico, el cual puede sub-estimar este riesgo hasta en el 22,7% de los pacientes según los resultados del presente estudio. De este porcentaje de pacientes, el 52% se sub-estiman del riesgo intermedio al alto riesgo y el 42.1% del bajo riesgo al intermedio.
- En los pacientes con sub-estimación del riesgo mostrada por el sistema D'amico, la sumatoria de Gleason comparada entre el espécimen de biopsia y anatomo-patológico registra una importante variación, mostrando un aumento del puntaje de Gleason en el 69,6% de estos pacientes cuando se evalúa el espécimen de patología. Este hallazgo puede correlacionarse con la sub-estimación del riesgo y la variación

Bibliografía

[1] SIEGEL R, NAISHADHAM D y JEMAL A. Cancer Statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012; 62: 10 – 29

[2] FERLAY J, PARKIN DM, STERELIAROVA-FOUCHER E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe 2008. Eur J Cancer 2010; 46: 765 - 81

[3] RODRIGUEZ J. Grupo Vigilancia Epidemiológica del Cáncer, INC. Minproteccionsocial.gov.co / salud/ 2008Globocan 2008 (2008 CENDEX)

[4] HEIDENREICH A, BELLMUNT J, BOLLA M y cols. EUA Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease. Eur Urol 2011; 59: 61-71

[5] ANDRIOLE G, CRAWFORD E, GRUBB III R y col. PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med 2009; 360: 1310 – 9

[6] SCHRÖDER F, HUGOSSON J, ROOBOL M y cols. ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Eng J Med 2009; 360: 1320 – 8

[7] BALLENTINE H, ALBERTSEN P, BARRY M, ETZIONI R, FREEDLAND S, GREENE K, HOLMBERG L, KANTOFF P, KONETY B, MURAD M, PENSON D, ZIETMAN A. Early Detection of Prostate Cancer: American Urological Association (AUA), <http://www.auanet.org/education/guidelines/prostate-cancer-detection>

[8] CARVALHL G, SMITH D, MAGER D y cols. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999; 161: 835 - 9

[9] LOEB S, CATALONA W. What is the role of digital rectal examination in men undergoing serial screening of serum PSA levels? *Nat Clin Pract Urol* 2009; 6: 68 – 9

[10] EICHLER K, HEMPEL S, WILBY J y cols. Diagnosis value of systematic biopsy methods in the investigations of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006; 175: 1605 – 12

[11] EDGE S, CARDUCCI M, COMPTON C. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010

[12] HEIDENREICH A, BOLLA M, JONIAU S y cols. Guía clínica sobre el cáncer de próstata. *European Urology Association* 2010; 1 – 198

[13] GLEASON D, MELLINGER G. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111(1): 58-64

[14] AMIN M, BOCCON-GIBOD L, EGEVAD L y cols. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol* 2005; (Suppl); 216: 20-33

[15] HARNDEN P, SHELLEY M, COLES B y cols. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncology* 2007; 8(5): 411-9

[16] D'AMICO A, WHITTINGTON R, MALKOWICZ S y cols. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280(11): 969-74

[17] KAMPHUIS G, SODHA H Y M DE REIJKE T. Adjuvant Radiation Therapy Following Radical Prostatectomy for Pathologic T3 or Margin-positive Prostate Cancer: Are the EAU Guidelines Correct?. *Eur Urol Suppl* 2011; 10: e44 – e48

- [18] WALSH P, KAVOUSSI L, NOVICK A, PARTIN A, PETERS C. Campbell's Urology., 10th Edition 2012
- [19] KLOTZ L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? J Clin Oncol 2005; 23: 8165-8169
- [20] BILL-AXELSON A, HOLMBERG L, RUUTU M y cols. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364(18): 1708-17
- [21] JOHANSSON J, ADAMI H, ANDERSSON S Y COLS. Natural history of localized prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. Lancet 1989; 1(8642): 799-803
- [22] ADOLFSSON J, TRIBUKAIT B, LEVITT S. The 20-yr outcome in patients with well or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. Eur Urol 2007; 52(4): 1028-35
- [23] WILT T, BRAWER M, JONES K y cols. Radical Prostatectomy versus Observation for localized Prostate Cancer (PIVOT). N Engl J Med 2012; 367(3): 203 – 13
- [24] BILL-AXELSON A, HOLMBERG L, RUUTU M, y cols. Scandinavian Prostate Cancer Group study no. 4: radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Eng J Med 2005;352:1977-1984.
- [25] WALSH P. The discovery of the cavernous nerves and development of nerve sparing radical retropubic prostatectomy. J Urol 2007;177:1632-1635
- [26] HEIDENREICH A, OHLMANN C, POLYAKOV S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. Eur Urol 2007; 52: 29-37
- [27] JONIAU S, HSU C-Y, LERUT E, y cols. A pretreatment table for the prediction of final histopathology after radical prostatectomy in clinical unilateral T3a prostate cancer. Eur Urol 2007;51:388- 396

[28] WARD J, SLEZAK J, BLUTE M, BERGSTRALH E, ZINCKE H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15- year outcome. *BJU Int* 2005; 95: 751-756

[29] KUMAR S, SHELLEY M, HARRISON C, COLES B, WILT T, MASON M. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD006019

[30] KUPELIAN P, KUBAN D, THAMES H, y cols. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:415-419

[31] ZELEFSKY M, LEIBEL S, GAUDIN P, y cols. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41: 491-500

[32] POLLACK A, ZAGARS G, SMITH L, y cols. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3904 - 3911

[33] BOLLA M, COLLETTE L, BLANK L, y cols. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360:103-106

[34] BOLLA M, GONZALEZ D, WARDE P, y cols. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997;337:295-300

[35] ASH D, FLYNN A, BATTERMAN J, DE REIJKES T, LAVAGNINI P, BLANK L. ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group, EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;57:315-321

- [36] MACHTENS S, BAUMANN R, HAGEMANN J, y cols. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol* 2006;24:289-295
- [37] COOPERBERG M, PASTA D, ELKIN E y cols. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*. 2005;173: 1938-1942
- [38] ZHAO K, HERNANDEZ D, HAN M, HUMPHREYS E, MANGOLD L, PARTIN A. External validation of University of California, San Francisco, Cancer of the Prostate Risk Assessment score. *Urology*. 2008; 72 (2): 396-400
- [39] LUGHEZZANI G, BUDAUS L, ISBARN H, SUN M, PERROTTE P, HAESE A, Y COLS. Head-to-head comparison of the three most commonly used preoperative models for prediction of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2010; 57: 562-568
- [40] COOPERBERG M, FREEDLAND S, PASTA D y cols. Multiinstitutional validation of the UCSF cancer of the prostate risk assessment for prediction of recurrence after radical prostatectomy. *Cancer*. 2006; 107: 2384-2391
- [41] MAY M, KNOLL N, SIEGSMUND M y cols. Validity of the CAPRA score to predict biochemical recurrence-free survival after radical prostatectomy. Results from a European multicenter survey of 1,296 patients. *J Urol*. 2007; 178: 1957-1962
- [42] SCHROECK F, ARONSON W, PRESTI J y cols. Do nomograms predict aggressive recurrence after radical prostatectomy more accurately than biochemical recurrence alone? *BJU Int*. 2009; 103: 603-608
- [43] COOPERBERG M, BROERING J, CARROLL P. Risk assessment for prostate cancer metastasis and mortality at the time of diagnosis. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101: 878-887

[44] SHARIAT S, KARAKIEWICZ P, ROEHRBORN C, KATTAN M. An updated catalog of prostate cancer predictive tools. *Cancer*. 2008; 113: 3075-3099

[45] COOPERBERG M, HILTON J, CARROLL P. The CAPRA-S Score. A Straightforward Tool for Improved Prediction of Outcomes After Radical Prostatectomy. *Cancer*. 2011; 117 (22): 5039-46

[46] STEPHENSON A, SCARDINO P, EASTHAM J y cols. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 7005-7012

[47] PENSON D, CHAN J. Prostate cancer. *J Urol*. 2007; 177: 2020-2029

[48] FREEDLAND S, HUMPHREYS E, MANGOLD L y cols Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2005; 294: 433-439

[49] PUNNEN S. Multi-institutional Validation of the CAPRA-S Score to Predict Disease recurrence and Mortality After Radical Prostatectomy. *European Urology* 65 (2014) 171–1177

[50] KOIE J. Efficiency of pretreatment risk stratification systems for prostate in a Japanese population treated with a radical prostatectomy. *Int J Urol* 2014 Aug 13. doi: 10.1111/iju.12597

[51] SHARIAT S, KARAKIEWICZ P, ROEHRBORN C, KATTAN M. An updated catalog of prostate cancer predictive tools. *Cancer* 2008; 113: 3075–99.

[52] COHEN M, HANLEY R, KURTEVA T y cols Comparing the Gleason prostate biopsy and Gleason prostatectomy grading system: the Lahey Clinic Medical Center experience and an international metaanalysis. *Eur Urol* 2008; 54: 371–81.

[53] CORCORAN N, HONG M, CASEY R y cols. Upgrade in Gleason score between prostate biopsies and pathology following radical prostatectomy significantly impacts upon the risk of biochemical recurrence. *BJU Int* 2011; 108: E202–10.